

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA CIRUGÍA
BARIÁTRICA EN EL HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO.
EVALUACIÓN HISTOLÓGICA**

*Manuel Ferrer Márquez
Granada, Mayo 2008*

RAFAEL RODRÍGUEZ–CONTRERAS PELAYO, CATEDRÁTICO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA EN EXCEDENCIA VOLUNTARIA Y PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Certifica que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio de la Comisión, Don Manuel Ferrer Márquez, titulada “Influencia de la cirugía bariátrica en el hígado graso no alcohólico. Evaluación histológica”, ha sido realizada bajo mi dirección, en el Departamento de Medicina, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere la citada comisión.

Lo que certifico en Granada, a 5 de mayo de 2008

Fdo

MARTA CASADO MARTÍN, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA,
FACULTATIVA ESPECIALISTA DE ÁREA DE APARATO DIGESTIVO DEL
HOSPITAL TOPRRECÁRDENAS DE ALMERÍA

Certifica que la tesis doctoral que presenta al superior juicio de la Comisión, Don Manuel Ferrer Márquez, titulada “Influencia de la cirugía bariátrica en el hígado graso no alcohólico. Evaluación histológica”, ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere la citada comisión.

Lo que certifico en Almería, a 5 mayo de 2008

Fdo

FRANCISCO JOSÉ PÉREZ BLANCO, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA
INTERNA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERDIDAD DE
GRANADA

Certifica que la tesis doctoral que presenta al superior juicio de la comisión don Manuel Ferrer Márquez titulada “Influencia de la cirugía bariátrica en el hígado graso no alcohólico. Evaluación histológica”, ha sido realizada bajo mi dirección, en el Departamento de Medicina siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere la citada comisión.

Lo que certifico en Granada, a 5 de mayo de 2008

Fdo

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda de un gran equipo que ha conseguido, de una manera u otra, que este trabajo llegue a su fin. Por eso, mis primeras palabras son de sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado, me han estimulado y han formado parte de este proyecto.

Mi principal deuda es con la Dra. Doña Marta Casado Martín, digestóloga del Hospital Torrecárdenas de Almería, quien desde el principio acogió esta tesis con ilusión y quien en todo momento se ha encontrado a mi lado siendo mi guía durante estos años duros de trabajo.

Agradezco al Prof. Dr. Don Rafael Rodríguez-Contreras Pelayo de la Universidad de Granada, al Prof. Dr. Don Francisco Pérez Blanco de la Universidad de Granada y al Prof. Dr. Don Tesifón Parrón Carreño de la Universidad de Almería su tiempo dedicado, su apoyo y sus sugerencias que han logrado llevar este proyecto hasta su final.

Tuve la fortuna la ser alumno de Don Pedro Vázquez, que años después vuelve a apoyarme y aconsejarme como lector de esta tesis.

A Carolina Carvia Pousaillè, radióloga del Hospital Torrecárdenas de Almería, por las horas que ha dedicado a ayudarme y formar un pilar fundamental en esta investigación. De igual manera, quisiera agradecerle a Don Javier Velasco Albendea, así como a Don Antonio Giménez Pizarro, anatomopatólogos del Hospital Torrecárdenas de Almería, su esfuerzo añadido al colaborar con este proyecto.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, especialmente a mi jefe de servicio Don Ricardo Belda Pujoulet, porque han contribuido en la realización de esta tesis con su ánimo y sus consejos. Mención

especial al Dr. Don Manuel Felices Montes, por ayudarme a enfocar el inicio del trabajo y apoyarme constantemente en la realización del mismo.

A mis amigos que han sabido comprender la importancia que para mi ha representado trabajar en este proyecto y que me han apoyado en todo momento.

Mis últimas palabras de agradecimiento van dedicadas a mis padres y mi hermana, quienes desde el principio y día a día me han apoyado, me han estimulado, me han aguantado, y son los que verdaderamente han soportado con paciencia este trabajo y todos los duros momentos que he pasado hasta su fin.

A mi padre

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Introducción	Pag.	4
1.1 Obesidad y su repercusión	Pag.	5
1.1.1 Definición y clasificación de sobrepeso y obesidad	Pag.	6
1.1.2 Epidemiología	Pag.	10
1.1.3 Etiología y fisiopatología	Pag.	11
1.1.4 Repercusión clínica	Pag.	16
1.1.5 Síndrome metabólico	Pag.	24
1.1.6 Tratamiento	Pag.	30
1.2 Hígado Graso No Alcohólico	Pag.	40
1.2.1 Etiología	Pag.	42
1.2.2 Epidemiología	Pag.	44
1.2.3 Patogenia	Pag.	45
1.2.4 Historia natural	Pag.	54
1.2.5 Presentación clínica	Pag.	56
1.2.6 Diagnóstico	Pag.	62
1.2.7 Tratamiento	Pag.	65
1.3 Tratamiento quirúrgico de la obesidad	Pag.	71
1.3.1 Técnicas quirúrgicas	Pag.	75
2. Hipótesis de trabajo	Pag.	86
3. Objetivos	Pag.	88
4. Material y método	Pag.	90
4.1 Muestra	Pag.	91
4.2 Diseño del estudio	Pag.	93

4.3 Evaluación histológica	Pag. 95
4.4 Técnica quirúrgica	Pag. 98
4.5 Análisis estadístico	Pag. 100
5. Resultados	Pag. 101
5.1 Resultados clínicos, analíticos e histológicos en el momento de la intervención	Pag. 102
5.1.1 Análisis descriptivo	Pag. 102
5.1.2 Comparación entre pacientes con y sin esteatohepatitis no alcohólica	Pag. 109
5.1.3 Análisis comparativo según variables histológicas (Esteatosis, inflamación y fibrosis)	Pag. 114
5.2 Evolución de las variables analíticas, clínicas e histológicas tras 12-24 meses de seguimiento	Pag. 124
6. Discusión	Pag. 133
7. Conclusiones	Pag. 150
8. Glosario	Pag. 153
9. Bibliografía	Pag. 156

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 OBESIDAD Y SU REPERCUSIÓN

En la actualidad, la obesidad representa un importante problema de salud pública en la mayor parte de los países desarrollados, en los que afecta a proporciones amplias y crecientes de sus poblaciones. Existen evidencias sólidas^{1,2} que asocian la obesidad con una mayor prevalencia de procesos crónicos, tales como enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, problemas osteoarticulares y algunos tipos de cáncer.

Además de los problemas relacionados con la salud, los individuos obesos sufren importantes problemas de relación laborales y rechazo social. Este rechazo se hace sentir desde la infancia y, con ello, se provoca una incidencia elevada de pérdida de autoestima que puede conllevar un mayor fracaso escolar.³

Los costes económicos generados por la obesidad son los derivados de los tratamientos de las enfermedades asociadas y de su adaptación social. Es difícil evaluarlos de un modo objetivo, aunque existen datos referentes al coste sanitario de la obesidad. Las cifras que se citan en países industrializados oscilan entre un 2 y un 8% del gasto sanitario.⁴ En España, datos de diversos estudios lo cifran entre el 6,5 y el 7% del gasto sanitario.²

¹ Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120: 608-12.

² Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:196-233.

³ Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse C-KJ. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995;3:882-9.

⁴ Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic costs of obesity in the United States. *Obes Res* 1995;3:49-56.

1.1.1 Definición y clasificación de sobrepeso y obesidad

Los comités internacionales de expertos y los consensos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) elaborados en 1995 y en 2000 recomiendan respectivamente el empleo de los datos antropométricos (peso, talla, circunferencias corporales y pliegues cutáneos) para la clasificación ponderal individual y colectiva.^{5,6} Se recomienda el empleo del IMC (Índice de Masa Corporal) como indicador de adiposidad corporal en los estudios epidemiológicos realizados en la población adulta entre 20 y 69 años.

No existe un criterio uniforme para delimitar los intervalos de normopeso y sobrepeso según los valores del IMC. Se tiende a aceptar, como punto de corte para definir la obesidad, valores para el $IMC \geq 30$.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una clasificación del grado de obesidad utilizando este índice ponderal como criterio: normopeso, $IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso, $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidad grado I, $IMC 30-34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidad grado II, $IMC 35-39,9 \text{ kg/m}^2$ y obesidad grado III, $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ⁷(Tabla 1).

La SEEDO, en el documento publicado en 1996, aceptaba como normopeso valores de IMC de hasta 27 kg/m^2 , siempre que no existieran otros valores de riesgo asociados.⁵ En el documento de consenso de 2000, la SEEDO establece algunas modificaciones en la clasificación de los grados del sobrepeso y la obesidad en relación al consenso anterior.⁶ El límite inferior del peso normal se rebaja del IMC de 20 a $18,5 \text{ kg/m}^2$ de acuerdo con las recientes recomendaciones internacionales. La amplia gama

⁵ Sociedad española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. Med Clin (Barc) 1996;107:782-7.

⁶ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc)2000;115:587-97.

⁷ WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio, 1997. Ginebra WHO, 1998.

del sobrepeso (IMC: 25-29,9 kg/m²) en el que está incluida una gran parte de la población adulta, y que posee una gran importancia en la estrategia global de la lucha contra la obesidad y los factores de riesgo asociados, se divide en 2 categorías con una nomenclatura específica. Asimismo, se introduce un nuevo grado de obesidad (grado IV, obesidad extrema) para aquellos pacientes con un IMC ≥ 50 kg/m² que son tributarios de indicaciones especiales en la elección del procedimiento de cirugía bariátrica aconsejable (Tabla 2).

Tabla 1 Criterios para definir obesidad en grados según IMC (OMS)

CATEGORÍA	IMC
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III (mórbida)	≥ 40

Tabla 2 Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC (SEEDO 2000)

CATEGORÍA	IMC
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥ 50

También tiene interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal por su relación con el riesgo cardiovascular. Con esta finalidad se utilizan los índices cintura/cadera y cintura/muslo. El índice cintura cadera es aceptado como un buen indicador de la obesidad central y, aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo cardiovascular, como delimitadores del riesgo se han propuesto valores > 1 en los varones y $> 0,85$ en las mujeres^{8,9}

Algunos autores sugieren que la medición de la circunferencia de la cintura (medida en el punto medio entre el reborde costal y la espina iliaca anterosuperior con el paciente de pie) tiene una buena correlación con las acumulación de grasa perivisceral. Aunque es un parámetro muy variable de unas poblaciones a otras y, por tanto, difícil de estandarizar, en algunos trabajos se ha observado que el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad aumenta en los varones a partir de una circunferencia de la cintura ≥ 94 cm y en las mujeres ≥ 80 cm, y este riesgo está muy aumentado para los varones a partir de valores ≥ 102 cm y en las mujeres ≥ 88 cm⁹. Los datos referidos a la circunferencia de la cintura de la población española permiten estimar parámetros de riesgo a partir de 95 cm en varones y 82 cm en mujeres, y riesgo muy elevado a partir de 102 cm en varones y 90 cm en mujeres (tabla 3).

La medición del diámetro sagital presenta buena correlación con la acumulación adiposa perivisceral medida por tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM). Este indicador se valora estimando la distancia entre el ombligo y L4-L5 con el individuo en decúbito supino. Cifras superiores a 25 cm para el diámetro sagital delimitan valores de riesgo.

⁸ Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of obesity. Nueva York: Marcek Dekker, 1998;31-40.

⁹ NIH. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of over-weight and obesity in adults. The evidente report. Bethesda, junio 1999.

Tabla 3 Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (datos antropométricos)

CRITERIO	VALORES LÍMITES	
	VARONES	MUJERES
Índice cintura-cadera	>1 VR	>0,85 VR
Circunferencia de la cintura (SEEDO)	> 95 cm VR	>82 cm VR
	>102 cm VRE	>90 cm VRE
Nacional Institutes of Health	>102 cm VRE	>88 cm VRE
Diámetro sagital	> 25 cm VR	> 25 cm VR

VR: valores de riesgo
VRE: valores de riesgo elevado

En el paciente obeso hay que conocer el contenido de la grasa corporal y el contenido graso regional. El uso de técnicas cada vez más precisas está permitiendo el conocimiento de la distribución de la grasa corporal, información que permite establecer una relación más estrecha de la distribución regional de la grasa y su relación con la salud y la enfermedad. Las nuevas técnicas espectroscópicas, como la RM y la impedancia bioeléctrica abdominal, sirven para establecer su correlación clínica con la circunferencia de cintura¹⁰, aunque su coste y complejidad limitan su utilización generalizada⁸.

¹⁰ Martínez MA, Bellido D, Blay V. Métodos de valoración de la distribución de la grasa corporal en el paciente obeso. Rev Esp Obes 2004;2:42-9.

⁸ Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of obesity. Nueva York: Marcek Dekker, 1998;31-40.

En función del porcentaje graso corporal, se definen como obesos aquellos varones con valores superiores al 25% y al 33% en las mujeres. (Tabla 4).

Tabla 4 Clasificación según porcentaje de grasa corporal

	Varones	Mujeres
Normopeso	12-20%	20-30%
Límite	21-25%	31-33%
Obesidad	>25%	>33%

1.1.2 Epidemiología

En los países desarrollados, la obesidad es una enfermedad que presenta caracteres epidémicos. Estudios recientes sugieren que uno de cada dos adultos en Estados Unidos presenta sobrepeso u obesidad, definidos como un IMC superior a 25 kg/m² y se constata un incremento progresivo. Su prevalencia en Estados Unidos en 2001 era del 20,9% frente a un 19,8% que presentaba en 2000, lo que supone un incremento del 5,6%. Desde 1991 el porcentaje de obesos se ha incrementado en un 74% (la prevalencia en 1991 era del 12%)¹¹.

Los datos actuales permiten estimar la prevalencia de la obesidad en España en un 14,5% para la población entre 25 y 60 años. En el colectivo femenino es del 15,7%, y en los varones del 13,3%. El 0,5% está tipificado como individuos con obesidad mórbida (IMC \geq 40 kg/m²). El 39% de la población adulta se tipifica ponderalmente

¹¹ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 2003;289:76-9.

como población con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$). En este grupo se encuadra el 45% de los varones y el 32% de las mujeres entre 25 y 60 años¹.

Según datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹², se observan importantes diferencias por comunidades autónomas en el porcentaje ajustado por edad de población de 20 y más años con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Si en el País Vasco, Madrid y La Rioja este porcentaje no superó el 11%, en Extremadura y Andalucía superó el 18%.

1.1.3 Etiología y fisiopatología

A partir de los datos disponibles en este momento se puede suponer que la obesidad humana es, en la mayor parte de los casos, fruto de las diversas interacciones entre factores genéticos y ambientales (es decir, multifactorial), y que sólo excepcionalmente se debe a causas monofactoriales de uno u otro tipo. Entre estas últimas, deben incluirse las de origen endocrinológico, como es el síndrome de Cushing, las de origen hipotalámico por traumatismos, tumores o infecciones y las asociadas a síndromes genéticos de baja incidencia (síndrome de Prader-Willi, de Alstrom, de Carpenter, de Cohen, de Laurence-Moon-Bardet-Biedl)⁶.

El problema reside en un desajuste del control del balance de energía ingerida y la consumida en los procesos metabólicos. La acumulación de grasa depende de múltiples factores, entre los que destaca el control insulínico. La insulina favorece la síntesis de lípidos en el hígado y en el tejido adiposo, así como la deposición grasa en

¹ Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120: 608-12.

¹² Ministerio de Sanidad y Consumo. La Salud de la Población Española en el Contexto Europeo y del Sistema Nacional de Salud. Indicadores de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

⁶ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97.

éste último, limitando al mismo tiempo los procesos catabólicos y contrarrestando los procesos lipolíticos de la estimulación adrenérgica simpática¹³.

Sin embargo, en el sistema de control del peso corporal intervienen numerosas biomoléculas, con más de un centenar de genes identificados y otros marcadores^{14,15} en un entramado metabólico que implica no sólo al hígado y al tejido adiposo, sino a la generalidad de los tejidos. Disponer de señales de ajuste (adipostato) permite al organismo equilibrar el balance, pero es probable que en los obesos se produzca algún fallo en este mecanismo.

La existencia de un sistema de regulación del acúmulo graso a través de una señal producida por los propios adipocitos fue propuesta hace más de cuatro décadas por Kennedy. Esta teoría postula la existencia de un factor tumoral procedente del metabolismo del tejido graso que, a través de su acción hipotalámica, informa al sistema nervioso central sobre el grado de adiposidad corporal modulando, así, el balance de energía. Sin embargo las bases moleculares de esta hipótesis lipostática no fueron establecidas hasta el descubrimiento de la proteína *ob* y de sus receptores.

En 1973, a través de diversos experimentos entre ratones normales, *ob/ob* y *db/db*, Coleman puso de relieve la existencia de un factor saciante transferible. Concluyó que debía haber una sustancia con poder saciante a nivel central, cuya ausencia (en el caso del ratón *ob/ob*) o falta de actividad (en el caso del ratón *db/db*) era responsable, al menos en parte, de las alteraciones fenotípicas observadas en los modelos de obesidad genética.

¹³ Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi R, Dallaglio E, Passeri M, Reaven GM. Hyperinsulinemia, obesity, and síndrome-X. J Int Med Res 1994;235:51-56.

¹⁴ Chagnon YC, Perusse L, Weisnager J, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1999 update. Obes Res 2000;8:89-117.

¹⁵ Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. Eur J Nutr 2000;39:127-44.

Estos estudios no encontraron una confirmación evidente hasta el descubrimiento de una hormona adipostática con poder saciante a finales de 1994, que se denominó leptina.¹⁶

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con una homología del 84% con la proteína del ratón y del 83% con la de la rata.¹⁶ Presenta un ritmo circadiano relacionado, entre otros, con la pauta de ingesta, aumentando a lo largo del día en humanos. La secreción es pulsátil y está modulada por la insulina y otras hormonas. No se conoce exactamente el mecanismo responsable del valor máximo de leptina a lo largo del día, aunque parece estar modulado por el régimen de horas luz/oscuridad, la ingesta y las horas de sueño del individuo.¹⁷

La síntesis de la proteína *ob* ocurre principalmente, aunque no de forma exclusiva, a nivel del tejido adiposo blanco. Este hecho permitió proponer que la secreción de leptina actúa como señal al cerebro, informando sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor saciante (figura 1). Por otro lado, el tejido adiposo marrón también sintetiza leptina, aunque la expresión del gen *ob* es, en este caso, inferior a la del tejido adiposo blanco. El papel de la leptina secretada en el tejido adiposo marrón no está claro, aunque pudiera ser únicamente un aporte extra al pool de leptina circulante como reflejo del total del tejido adiposo.¹⁸

No se conoce con exactitud el mecanismo responsable, aunque diversos trabajos sugieren la posibilidad de que la leptina ejerza este efecto a nivel cerebral a través de mediadores como el neuropéptido Y, la hormona estimulante de los melanocitos, la hormona liberadora de corticotropina o la colecistoquinina entre otros. Actualmente este

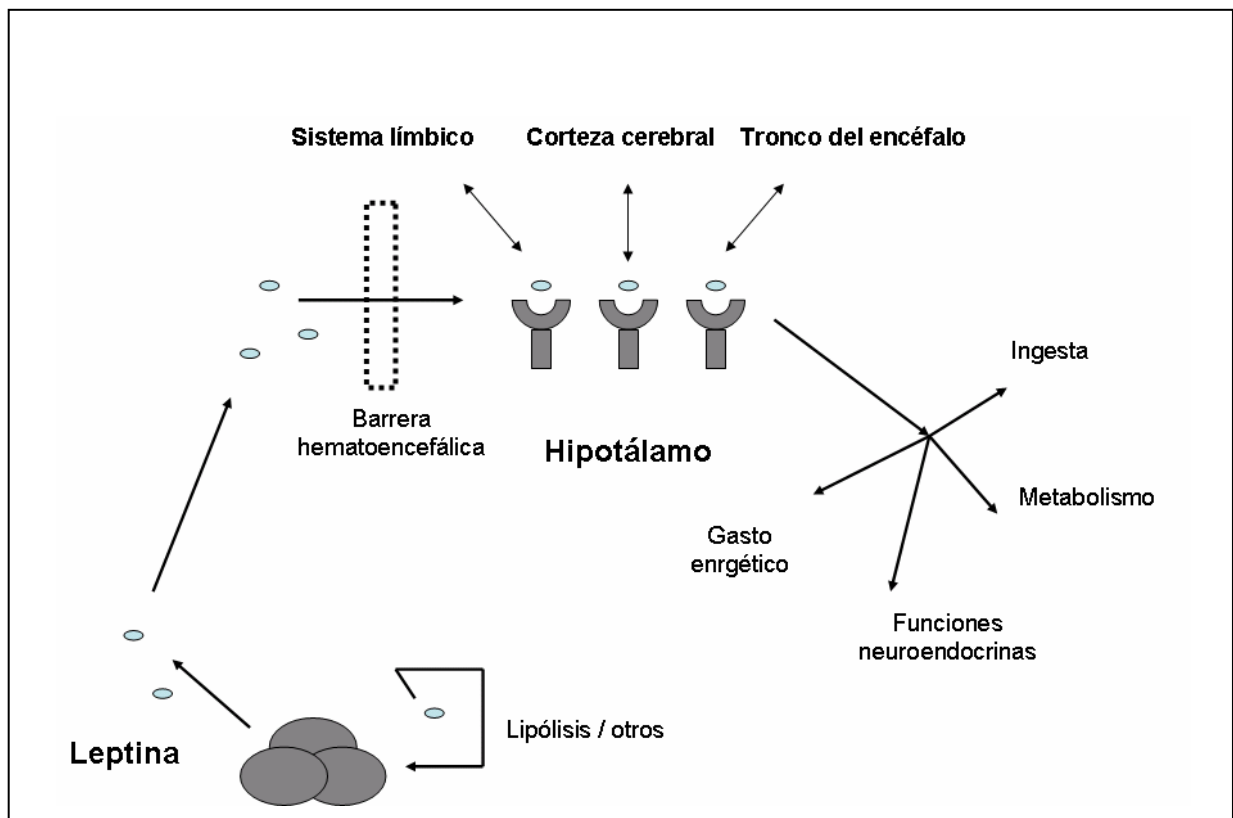
¹⁶ Zhang Y, Proenca R, Meffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-31.

¹⁷ Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongirno PB. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-9.

¹⁸ Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* 1999;23:22-8.

campo de neurotransmisores y neuropéptidos con papel orexígeno y anorexígeno es objeto de amplios estudios por numerosos grupos de investigación, con lo que es posible que en breve se conozcan con precisión los mecanismos responsables del control de la ingesta a nivel del sistema nervioso central.¹⁹

Figura 1. Esquema de las principales acciones centrales y periféricas de la leptina



¹⁹ Martínez JA, Aguado M, Frühbeck G. Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue. *J Physiol Biochem* 2000;56:1-8.

La determinación de nuevos genes candidatos a desempeñar un papel clave en los procesos de control de peso corporal está aportando nuevas perspectivas.

Aparte de los factores genéticos, los factores ambientales y culturales relacionados con la alimentación y la actividad física están siendo decisivos en el aumento de la prevalencia de obesidad observados en los últimos años en el mundo desarrollado. El cambio de los hábitos alimentarios, con fácil accesibilidad a alimentos ricos en valor energético y en contenido graso, así como la aparición de las comidas rápidas (fast-food), se ha relacionado con el desarrollo de sobrepeso y obesidad^{20,21}. Los hábitos progresivamente sedentarios de las sociedades modernas desarrolladas son también causa de un aumento de peso.^{22,23} Otros cambios relacionados con el estilo de vida también pueden relacionarse con la obesidad. Datos observacionales sugieren una posible asociación entre la restricción del sueño y la obesidad.²⁴

Otros factores etiológicos que pueden tener importancia para la puesta en marcha o agravación de la acumulación adiposa son la supresión del hábito tabáquico²⁵ o la administración de algunos medicamentos (antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, insulina, contraceptivos orales)²⁶.

²⁰ Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157.

²¹ Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-years prospective analysis. *Lancet* 2005;365:36.

²² Ballor DL, Keeseey RD. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass, and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 1991;15:717-26.

²³ Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: Gluttony or sloth?. *BMJ* 1995;311:437.

²⁴ Vorona RD, Winn MP, Babianeau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005;165:25.

²⁵ Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:93.

²⁶ Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995;3:435.

1.1.4 Repercusión clínica

La obesidad, especialmente la de distribución central (también denominada obesidad abdominal, visceral o androide), supone un incremento importante de morbilidad por su asociación con enfermedades que afectan a la mayoría de los sistemas del organismo.²

En la edad adulta se relaciona con una reducción de la esperanza de vida de forma sorprendente. Un estudio en el que participan 3457 sujetos del Framingham Heart Study²⁷ pone de manifiesto cómo mujeres de 40 años no fumadoras pierden 7,1 años de esperanza de vida, y hombres no fumadores pierden 5,8 años de esperanza de vida a causa de la obesidad, en comparación con personas con peso normal.

Un segundo estudio muestra una reducción similar de la esperanza de vida, principalmente en adultos jóvenes. Siendo en este caso mayor en hombres que en mujeres, y en la raza blanca más que en la negra²⁸.

La relación entre la obesidad central y la enfermedad cardiovascular es compleja. Sobre esto encontramos numerosos estudios. Algunos investigadores creen que se trata de una relación indirecta mediada por otras patologías asociadas (diabetes, hipertensión y dislipemia). Otros, en cambio, creen que la obesidad es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^{29,30}.

² Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2003;15:196-233

²⁷ Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med 2003;138:24.

²⁸ Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003;289:187-93.

²⁹ Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and conicity index on predicting coronary heart disease: The Framingham Heart Study. Ann Epidemiol 2000;10:424-431.

³⁰ Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67:968-77.

El Nurses' Health Study evaluó la relación entre el IMC y la mortalidad global y por causa específica en una cohorte de 115.195 mujeres estadounidenses. Se demostró una asociación entre el IMC y muerte cardiovascular. Entre las mujeres con $IMC \geq 32$ que nunca habían fumado, el riesgo relativo (RR) de muerte por enfermedad cardiovascular era de 4.1 en comparación con mujeres con un $IMC < 19$ ³¹.

Resultados similares se encontraron en el Framingham Heart Study durante un seguimiento de 44 años³². El RR de enfermedad cardiovascular era significativamente mayor en hombre y mujeres que presentaban sobrepeso (1,2 en hombres y 1,2 en mujeres) u obesidad (1,5 en hombres y 1,6 en mujeres).

Lo que no ofrece ningún género de dudas es que la obesidad se acompaña de un riesgo cardiovascular por la existencia de otros factores de riesgo, particularmente dislipemia, hipertensión, insulinoresistencia y diabetes. De hecho, estos factores están íntimamente ligados a un exceso de tejido adiposo, y más específicamente a una distribución corporal del mismo (tabla 5)³³.

Tabla 5 Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad visceral

<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la insulina / hiperinsulinemia • Alteración del metabolismo hidrocarbonatado • Niveles bajos de HDL • Niveles elevados de triglicéridos • Aumento de la apolipoproteína B • Partículas de LDL pequeñas y densas • Aumento de fibrinógeno • Aumento de PAI 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de proteína C reactiva • Aumento de TNF-α • Aumento de IL-6 • Microalbuminuria • Hipertrofia ventricular izquierda • Hipertensión sistólica • Aterosclerosis
--	--

³¹ Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE. et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995;333:677-85.

³² Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham experience. Arch Intern Med 2002;162:1867-72.

³³ Zugasti A, Moreno B. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. Rev Esp Obes 2005;3:89-94.

1.1.4.1 Obesidad y resistencia a la insulina

El nexo de unión entre la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular es la resistencia a la insulina. Estas personas presentan resistencia a la acción de la insulina, con incremento compensador, en las fases iniciales, de la secreción de la misma.

La hiperinsulinemia se debe también a una disminución de la sensibilidad y de la captación hepática de la hormona. Normalmente, en el primer paso por el hígado éste capta el 40-70% del flujo de insulina. En la obesidad visceral, el aumento en el flujo portal de ácidos grasos libres, a partir de la grasa abdominal, origina una disminución de la sensibilidad hepática a la insulina y un descenso en la captación por parte del tejido hepático.

La resistencia insulínica afecta a todos los tejidos, pero el defecto en la utilización de glucosa concierne principalmente al músculo esquelético. Por tanto, mientras que en los sujetos delgados la captación de glucosa se produce fundamentalmente por el tejido muscular, en los obesos la captación se produce en los adipocitos. Esta marcada resistencia a la insulina muscular podría, por consiguiente, ser un mecanismo importante que contribuyera a la perpetuación de la obesidad, ya que la transferencia de nutrientes al tejido adiposo podría causar hipertrofia e hiperplasia de este tejido³³.

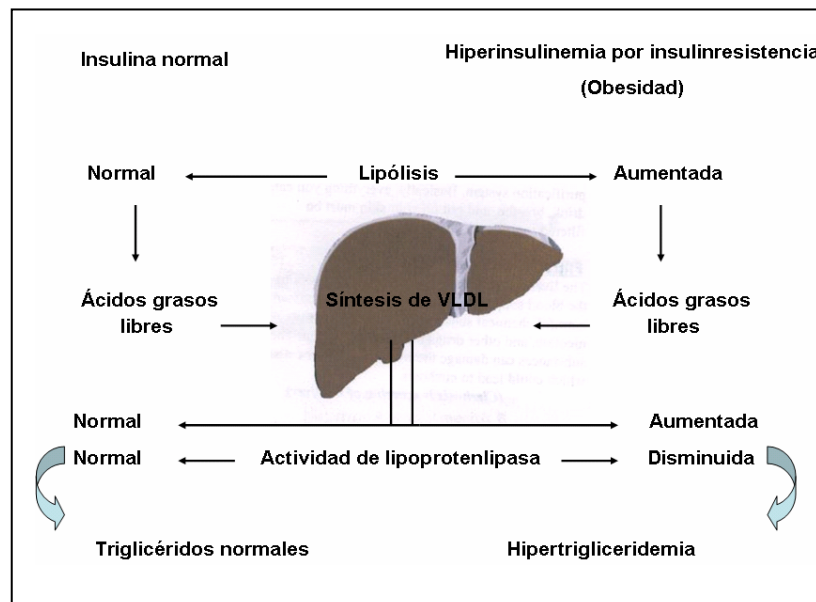
1.1.4.2 Obesidad y dislipemia

Actualmente se afirma que las alteraciones del perfil lipídico observadas en personas con obesidad visceral se deben a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa y la insulina. Las alteraciones más características son la hipertrigliceridemia y la disminución del colesterol HDL. El primero se explica por el incremento en la

³³ Zugasti A, Moreno B. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. Rev Esp Obes 2005;3:89-94.

liberación de ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos viscerales, resistentes a la insulina. La llegada masiva al hígado de ácidos grasos libres a través del flujo portal estimula la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL. Otro mecanismo responsable de la hipertrigliceridemia es la menor actividad de la lipoproteinlipasa, lo que favorece la hiperlipemia postprandial y el descenso de los valores de HDL. (figura 2)

Figura 2. Relación entre insulinemia, insulinresistencia y concentraciones de triglicéridos



Otra anomalía lipídica descrita es la aparición de partículas densas, pequeñas y muy aterogénicas de colesterol-LDL. Se sabe que a mayor grado de resistencia a la insulina menor es el diámetro de dichas partículas.

El incremento del número de LDL pequeñas y densas junto con el descenso de HDL, facilitado por la hipertrigliceridemia, crea las condiciones metabólicas generales apropiadas para el desarrollo del proceso aterogénico.^{2,11}

1.1.4.3 Obesidad e hiperglucemia

La hiperglucemia está fuertemente asociada con la obesidad en todos los grupos étnicos. La obesidad detectada en el 60-90% de los diabéticos tipo 2 es considerada el factor de riesgo fundamental para el desarrollo de dicha enfermedad, principalmente la de distribución central. En primer lugar se desarrolla una intolerancia a la glucosa y, si persiste la obesidad, aparece la diabetes, cuyo riesgo aumenta claramente en relación al aumento del IMC.^{11,34}

Diferentes procedimientos de tratamiento de la obesidad, como la modificación del estilo de vida o la cirugía, han puesto de manifiesto que se puede prevenir la diabetes hasta en un 80%. Fármacos como la metformina o la acarbosa también se han empleado con esta finalidad. En el estudio XENDOS³⁵, estudio prospectivo en el que participan más de 3.000 sujetos en 22 centros suecos, con un seguimiento de cuatro años, se observó que la incidencia acumulativa de diabetes tipo 2 fue del 9% en el grupo placebo y de un 5,2% en el grupo tratado con orlistat, lo que corresponde con una reducción del 37%.

² Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2003;15:196-233

¹¹ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Vales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 2003;289:76-9.

³⁴ Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The Disease Burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282:1523-9.

³⁵ Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Söström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2001;27:155-61.

1.1.4.4 Obesidad e hipertensión arterial

Distintos estudios epidemiológicos han demostrado una estrecha relación entre la obesidad y la hipertensión arterial.⁴²

Según los datos del estudio Framingham³², en el que los pacientes son prospectivamente seguidos durante 44 años, el exceso de peso justifica el 26% de los casos de hipertensión en hombres y el 28% en mujeres.

La razón por la que existe asociación entre la elevación de la presión arterial y el exceso de peso no está clara. Los posibles mecanismos que pueden explicar dicha asociación son la hiperinsulinemia o insulinresistencia, la hiperleptinemia, la hipercortisolemia, la hiperreactividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina y la actividad del péptido natriurético³³.

1.1.4.5 Obesidad y patología respiratoria

Pese a que los trastornos de la función ventilatoria no son generalizados en los pacientes obesos, es cierto que la obesidad predispone a la aparición de los mismos.³⁶ Las alteraciones de la función respiratoria pueden ser de origen mecánico, afectar al intercambio gaseoso o al gasto energético.

Así, se han descrito disminución de la compliance o distensibilidad de la pared torácica y global, además de un aumento de la resistencia de la vía aérea, que se traduce en reducción de la capacidad funcional residual. El factor mecánico que supone el acúmulo de grasa en la pared torácica parece ser la causa fundamental de estos hechos.

Hay que señalar también complicaciones pulmonares (neumonía aspirativa, atelectasia, tromboembolismo pulmonar) que estos pacientes pueden presentar con una

³² Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham experience. Arch Intern Med 2002;162:1867-72.

³³ Zugasti A, Moreno B. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. Rev Esp Obes 2005;3:89-94.

³⁶ Jiménez AI, Moreno B. Obesidad y SAOS. Rev Esp Obes 2004;4:216-22.

incidencia superior a la población general y que, sobre todo en intervenciones quirúrgicas, hace que se trate de pacientes de alto riesgo³⁷.

El Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS) es el problema respiratorio más importante relacionado con la obesidad. Viene definido por la aparición de eventos durante el sueño (apneas e hipopneas) que determinan una reducción del flujo aéreo ventilatorio de origen obstructivo y que finaliza bruscamente con el despertar del paciente (arousal).

El 70% de los pacientes con SAOS son obesos y se relacionan de forma directa, de modo que, cuando el IMC es mayor de 40, la alteración respiratoria aparece en la práctica totalidad de los casos. La reducción de peso determina la mejoría sintomática de estos pacientes, por lo que la pérdida sustancial de peso debería ser el objetivo primario en el manejo de pacientes obesos con problemas respiratorios³⁸.

1.1.4.6 Obesidad y osteoartritis

El incremento de la prevalencia de osteoartritis relacionado con el incremento de peso ha sido descrito repetidamente en diferentes estudios^{34,39}. Generalmente se desarrolla en las rodillas y en los tobillos, aunque también se ha encontrado asociación entre la obesidad y la osteoartritis de cadera⁴⁰. Parece estar directamente relacionado con el trauma asociado con el exceso de peso. Sin embargo, también ocurre frecuentemente en articulaciones sin exceso de carga, lo que sugiere que hay componentes del síndrome de obesidad que alteran el cartílago y el metabolismo óseo

³⁷ Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:907-19.

³⁸ Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Sleep disturbance and obesity: Changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med* 2001;161:102-6.

³⁴ Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The Disease Burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.

³⁹ Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-5.

⁴⁰ Lievens AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Van Baar ME, Verhaar AN, Koes BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology* 2002;41:1155-62.

independientemente de la carga soportada. La pérdida de peso se asocia con disminución del riesgo de osteoartritis y una mejoría sobre la carga articular⁴¹.

1.1.4.7 Obesidad y enfermedad hepatobiliar

La obesidad afecta al sistema hepatobiliar principalmente causando colelitiasis. El incremento de peso se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad vesicular. Diferentes estudios^{67,42} han demostrado que mujeres con un IMC igual o mayor a 30 Kg/m² presentan al menos el doble de riesgo de presentar enfermedad vesicular, en comparación con aquellas con IMC menor a 25 Kg/m².

La colelitiasis asociada a la obesidad está compuesta principalmente por colesterol. El mecanismo por el que aumenta la enfermedad vesicular es a causa de una gran saturación de colesterol en la bilis⁴³. Su producción está linealmente relacionada con la grasa, de tal manera que se sintetiza aproximadamente 20 mg de colesterol adicional diariamente por cada kilogramo de grasa extra. Además, en estos sujetos existe mayor éstasis del flujo biliar, lo que facilita la precipitación del colesterol.

La cantidad de grasa en el hígado puede estar aumentada en el sujeto obeso. El hígado graso no alcohólico (HGNA) es el término que describe una constelación de anormalidades hepáticas asociadas a la obesidad, incluyendo hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas y alteraciones histológicas hepáticas como esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Este tema será tratado más a fondo a lo largo de la introducción.

⁴¹ Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2026-32.

⁴² Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-8.

⁴³ Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029-35.

1.1.4.8 Obesidad y cáncer

Diferentes tipos de cáncer aparecen con más frecuencia en personas obesas y con sobrepeso. En los hombre obesos se encuentra incrementado el riesgo muerte por neoplasias de estómago y próstata, mientras que en las mujeres son más comunes los cánceres del sistema reproductivo⁴⁴.

1.1.5 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (también denominado síndrome X, síndrome de insulino-resistencia), está asociado a una importante morbimortalidad, especialmente en relación con la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus. La identificación de individuos con dicho síndrome será crucial para prevenir estos riesgos, particularmente de forma precoz en niños, jóvenes y mujeres embarazadas.

Desde que fue descrito por primera vez en 1988,⁴⁵ se han incorporado de forma progresiva nuevos criterios diagnósticos. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) describe el síndrome metabólico tal como se muestra en la tabla 6.⁴⁶

La fuerza de asociación entre la resistencia a la insulina y cada uno de los componentes del síndrome metabólico parece ser heterogénea. Cada componente por si mismo, de forma individual, representa un aumento del riesgo cardiovascular, pero la combinación de todos ellos incrementa el riesgo de forma adicional. Está bien

⁴⁴ Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocr 2004;89:2583-9.

⁴⁵ Reaven GM. Banting lectura 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.

⁴⁶ Alberti KG, Zimmet PZ. The World Health Organization (WHO) consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.

documentado el hecho de que el síndrome metabólico parece estar presente hasta 10 años antes de la detección de las alteraciones del metabolismo de la glucosa.⁴⁷

Tabla 6 Definición del síndrome metabólico según la OMS

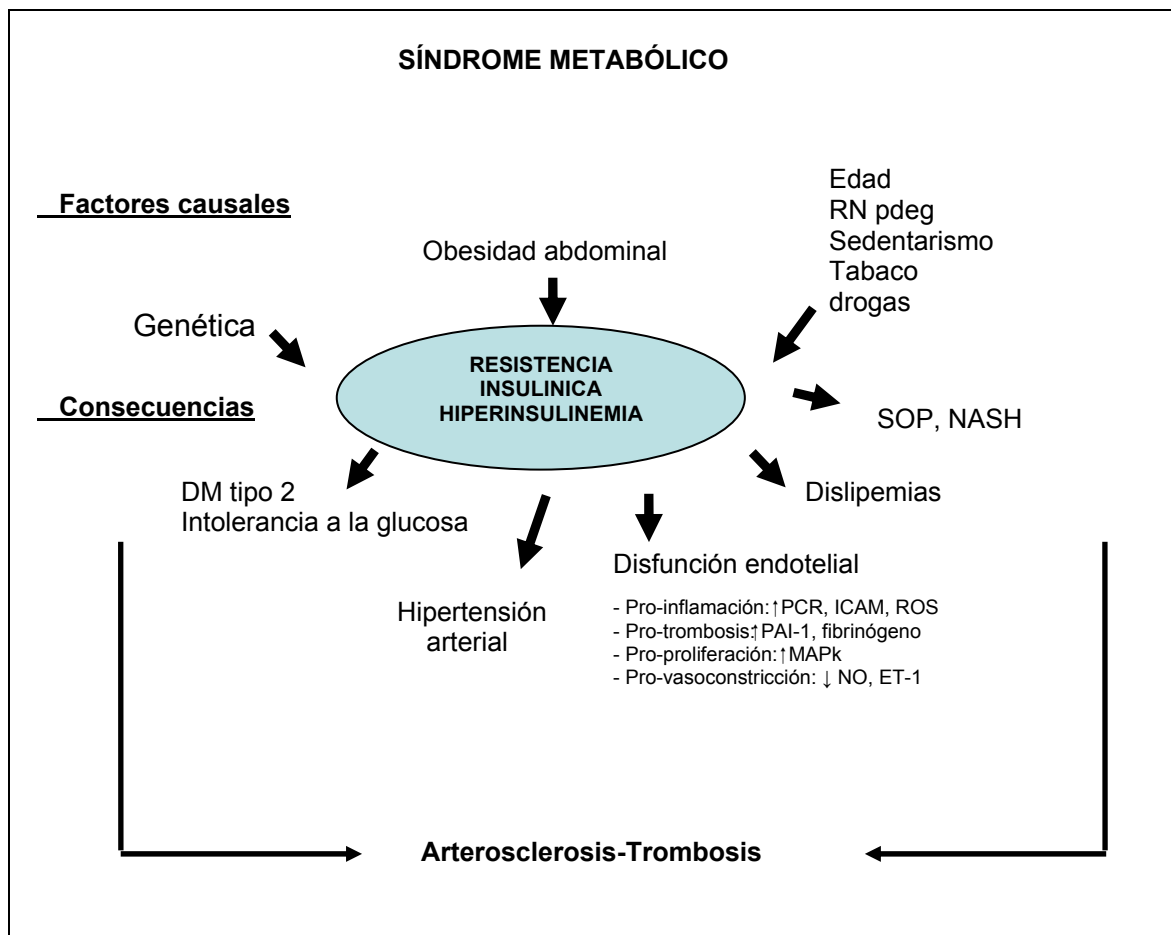
- Resistencia a la insulina definida por uno de los siguientes criterios: diabetes tipo 2, glucosa basal alterada, intolerancia a la glucosa para aquellos con unos niveles de glucosa en ayunas normales (<110 mg/dl) y con una respuesta a la glucosa por debajo del cuartel en condiciones de hiperinsulinismo y euglucemia.
- Más dos de los siguientes criterios:
 - Tratamiento antihipertensivo y/o tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg.
 - HDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/L) en varones y < 39mg/dl (1mmol/L) en mujeres o tratamiento dislipémico.
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/L) o tratamiento dislipémico.
 - IMC > 30 Kg/m² y/o índice cintura/cadera >0,9 cm en varones o 0,85 cm en mujeres.
 - Excreción urinaria de albúmina $\geq 20\mu\text{g/}$ minuto o cociente albúmina/creatinina de la mañana ≥ 30 mg/g.

⁴⁷ Soto A, Bellido D, Martínez M, Buño M, Vidal O. Factores pronósticos del síndrome metabólico. Rev Esp Obes 2004;2:294-304.

El síndrome metabólico consiste en una interacción sinérgica de factores de riesgo que empeoran el pronóstico cardiovascular, más que la simple adicción de cada uno de ellos, y la resistencia a la insulina es considerada el centro fisiopatológico del mismo.⁴⁸ (Figura 3)

Pero el mecanismo de unión entre la resistencia a la insulina y la mayoría de los componentes del síndrome metabólico permanece incierto.

Figura 3 Patogenia y consecuencias del síndrome metabólico



⁴⁸ Dski M, Proshan M. The metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol 2004;43:1396-8.

La resistencia a la insulina se asocia significativamente a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia aterogénica y otros factores relacionados a la disfunción endotelial.

En los últimos años, ha habido una extensa investigación sobre los efectos moleculares asociados a la resistencia a la insulina en célula endotelial. Estos son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento de riesgo cardiovascular. Un elemento importante sería el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno, debido a la mayor oferta de ácidos grasos libres y de glucosa, directamente o a través de la activación de factores de transcripción (Protein Kinasa C, MAP kinasas). La mayor actividad del factor nuclear NFκB (por disminución de su inhibidor) produce una mayor expresión de decenas de genes pro-inflamatorios.

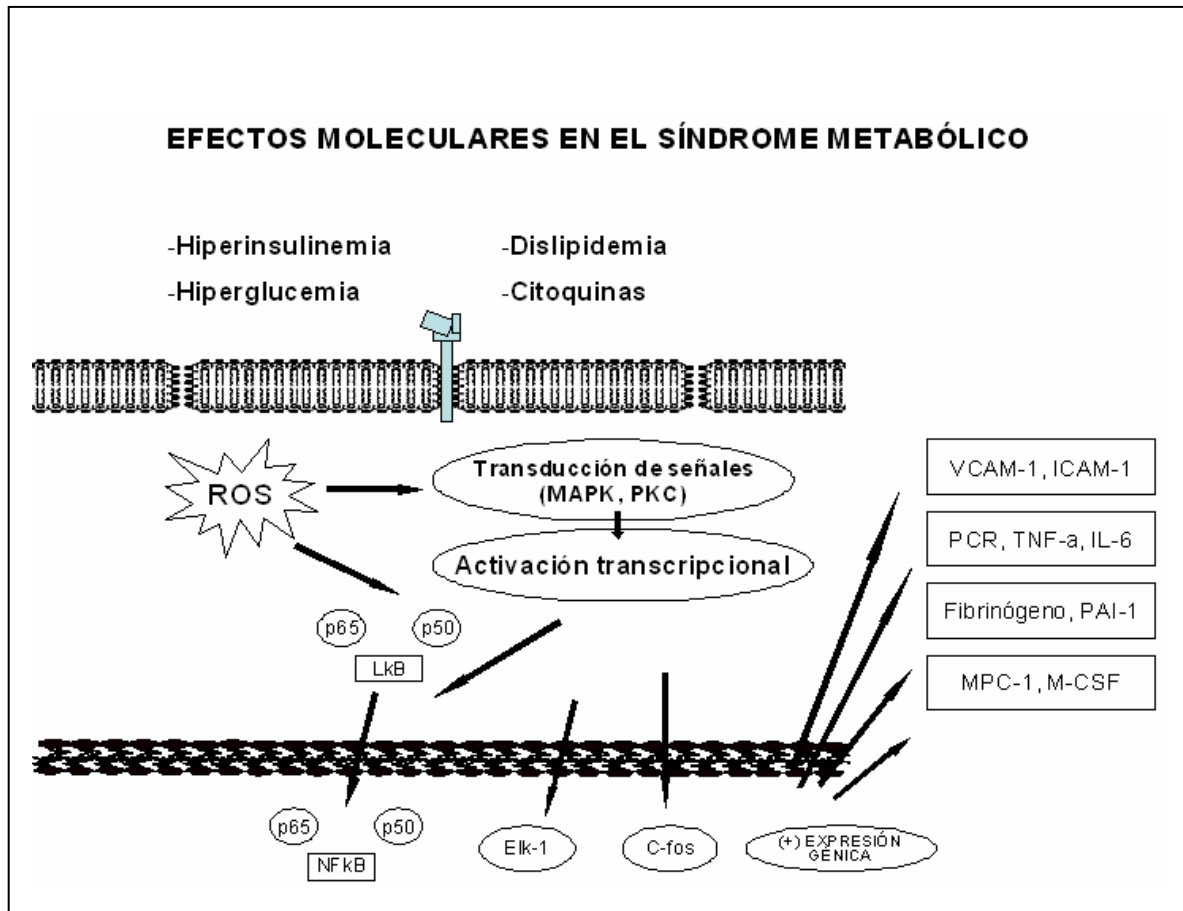
Como consecuencia de ello, se producen múltiples cambios como (figura 4):

- Alteraciones del tono y flujo vascular (menor actividad de la óxido nítrico sintetasa, aumento de la endotelina-1).
- Aumento de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1).
- Mayor permeabilidad vascular (aumento de VEGF).
- Menor fibrinólisis (aumento de PAI-1).
- Mayor reclutamiento de monolitos (aumento de MCP-1).
- Aumento de citoquinas (IL-6, TNFα) y proteína C reactiva (PCR)^{49, 50}

⁴⁹ Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.

⁵⁰ Sonnenberg GE, Krakower AH. A novel pathway to the manifestations drome. *Obes res* 2004;12:180-186.

Figura 4 Efectos moleculares en el síndrome metabólico



La asociación entre síndrome metabólico con la enfermedad cardiovascular ha sido valorada en diferentes estudios prospectivos.

Isomaa et al, en el estudio de Botnia con una población de 4483 individuos entre 35 y 70 años, encontraron una prevalencia de síndrome metabólico (según el criterio de la OMS) de 12% quienes tenían una tolerancia a la glucosa normal, de 53% en los intolerantes a la glucosa y del 82% en los diabéticos. Seguidos por 6,9 años, quienes presentaban síndrome presentaron una mayor morbilidad coronaria, con un RR de 2,96 y una mayor mortalidad cardiovascular con un RR de 1,81, tras ajustar datos por edad, sexo, LDL y tabaquismo. Los autores concluyen que el síndrome metabólico aumenta por 2 el riesgo de accidentes vasculares cerebrales y por 3 el riesgo de enfermedad

coronaria, y que la mortalidad cardiovascular a 6,9 años se elevó de un 2,2% que tuvieron los pacientes sin el síndrome a un 12% cuando el síndrome estaba presente.⁵¹

Un segundo estudio es el Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, publicado por Lakka et al. Se evaluaron 1209 hombres de 40 a 60 años, que fueron seguidos durante 11 años. El diagnóstico de síndrome metabólico fue hecho en los individuos con edades tempranas, sin incorporar a los diabéticos ni a los que tenían enfermedad cardiovascular clínica. Aplicando el criterio de la OMS, se encontró una mayor mortalidad coronaria, cardiovascular y total en los sujetos con síndrome metabólico. El RR para mortalidad coronaria fue del 3,3, para mortalidad cardiovascular del 2,8 y mortalidad total del 1,8. Para esta misma población, usando el criterio del ATP III, el RR para mortalidad coronaria fue 4,3, para cardiovascular 2,3 y para total 1,7, aunque estos dos últimos sin alcanzar significación estadística.⁵²

Un tercer estudio (DECODE) agrupa a 11 cohortes prospectivas europeas que incluyen a 6156 hombres y 5356 mujeres con edades comprendidas entre 30 y 89 años y un seguimiento promedio de 8,8 año. Para la clasificación del síndrome metabólico se utilizaron los criterios de la OMS. La prevalencia del síndrome metabólico fue ligeramente superior en hombres (15,7%) que en mujeres (14,2%). Los cocientes de riesgo calculados para los sujetos con síndrome metabólico y mortalidad global o cardiovascular fueron de 1,44 y 2,26 respectivamente hombres y de 1,38 y 2,78 en mujeres, tras ajustar por la edad, niveles de colesterol y tabaquismo.⁵³

⁵¹ Isoma B, Alegren P, Tuomi T, Forsen B, Latí K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.

⁵² Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men. *JAMA* 2002;288:2709-16.

⁵³ Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.

1.1.6 Tratamiento

El tratamiento ideal de la obesidad es la prevención. Habría que dar prioridad a las medidas en salud pública, como el desarrollo de campañas de intervención poblacionales informativas en cuanto a alimentación en general, y sobre hábitos de alimentación saludables en particular, y promover y facilitar el desarrollo de ejercicio físico a distintos niveles de actividad.

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial compleja, de ahí que el abordaje terapéutico no pueda limitarse a un solo aspecto, sino que debe incluir la dieta, el ejercicio, la modificación del comportamiento alimentario y, en algunos casos que así lo requieran, terapia farmacológica y/o cirugía.² Todo ello, a través de un equipo multidisciplinario.

Antes de decidir una conducta terapéutica, se debe efectuar una evaluación clínica completa que nos permita, entre otras cosas, reconocer los factores causales, la intensidad y la evolución del sobrepeso, y la presencia de patologías asociadas.

□ Dieta

Representa el pilar fundamental del tratamiento de la obesidad. Con la dieta se intenta lograr un equilibrio energético negativo, lo cual se logra disminuyendo el aporte calórico y aumentando el gasto energético.

Antes de iniciar el régimen alimentario hipocalórico es preciso conocer a fondo los hábitos alimentarios del paciente través de una encuesta alimentaria. Una vez conocida la conducta alimentaria del paciente y el contenido calórico de su ingesta habitual podremos plantearnos la restricción energética de la dieta. Hoy día, la mayor

² Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2003;15:196-233.

parte de los especialistas están de acuerdo en recomendar dietas no muy estrictas; así, se aconseja disminuir unas 500-600 Kcal al día de la ingesta total previa, lo que puede hacer perder alrededor de 500 a 1000 mg por semana a obesos adultos.⁵⁴ Esto representa dietas que aporten de 1200 a 1500 Kcal al día, cuando la ingesta calórica se sitúa en torno a las 2000 Kcal al día, aunque en algunos casos pueden aplicarse dietas más estrictas. Las restricciones energéticas severas, con dietas muy bajas en calorías, consiguen pérdidas de peso más rápidamente, pero no aumentan la tasa de éxito en el mantenimiento del peso perdido a largo plazo.

Después de haber decidido que cantidad de calorías debe llevar la dieta del paciente, debemos repartir en ella los tres principios inmediatos:

- Hidratos de carbono
- Proteínas
- Grasas

El aporte de hidratos de carbono complejos debe constituir el 50-60% de las calorías totales. Se recomienda restringir los azúcares simples y consumir glúcidos ricos en almidones y fibra.

En cuanto a las proteínas, las recomendaciones para un adulto normal son de 0,7 a 0,8 g/kg/día; sin embargo, con una dieta hipocalórica se recomienda 1 g/Kg de peso ideal/día de proteínas de alto valor biológico, lo que supone aproximadamente el 15-20% del valor calórico total de la dieta. Las dietas hipocalóricas hiperproteicas se toleran bien y pueden tener ciertas ventajas, ya que la proteína aumenta la sensación de saciedad y disminuye el rendimiento energético, pues es el nutriente de mayor acción dinámica específica, el que precisa de mayor gasto calórico para su metabolismo y utilización.

⁵⁴ Waddwn TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. Med Clin North Am 2000;84:441-61.

El 30% restante lo deben aportar los lípidos, siguiendo una proporción en la que menos del 10% sean saturados, más del 10% monoinsaturados y el resto poliinsaturados.

Las vitaminas, minerales y oligoelementos son constituyentes imprescindibles de una dieta sana, y por tanto deben ser suministrados durante el tratamiento dietético de la obesidad. Este objetivo es difícilmente alcanzable cuando la dieta está por debajo de 1200-1300 Kcal, fundamentalmente para hierro, zinc, magnesio y vitaminas del grupo B. Por este motivo es aconsejable añadir un complejo polivitamínico y mineral en los pacientes con dietas de menos de 1200-1500 kcal/día de larga duración.

La cantidad diaria de agua ingerida debería ser como mínimo de 1,5 litros, que puede variar en función del ejercicio, la temperatura ambiente y la ingesta de sal.⁶

Las *dietas de muy bajo contenido calórico* pueden definirse como aquellas formulaciones que aportan aproximadamente entre 450 y 800 Kcal al día.⁵⁵ Su finalidad es aportar un mínimo de energía conservando un aporte vitamínico y mineral correctos, así como una cantidad de proteínas adecuada para intentar evitar pérdidas de masa muscular, lo cual implica una restricción casi total del contenido en grasas y un mínimo aporte de glúcidos. El empleo de las dietas de muy bajo contenido calórico está justificado cuando se necesita perder peso de una manera rápida e importante, pero siempre como una fase inicial de un programa de reducción ponderal a largo plazo, con la finalidad de disminuir la comorbilidad asociada a la obesidad. Por este motivo, se recomienda utilizarlas como único tratamiento durante un período de tiempo entre 8 y 16 semanas, en función del grado de obesidad del paciente.⁵⁶

⁶ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc)2000;115:587-97.

⁵⁵ Rubio MA, Moreno C. Dietas de muy bajo contenido calórico: adaptación a nuevas recomendaciones. Rev Esp Obes 2004;2:91-8.

⁵⁶ Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. Obes Res 2001;2:61-72.

□ Actividad física

El ejercicio o actividad física es definido como cualquier actividad rítmica que eleva la frecuencia cardíaca por encima de los niveles de reposo e involucra el uso coordinado de grandes grupos musculares. Numerosas razones fundamentan la incorporación de la actividad física regular y eficiente en un programa integral y multidisciplinario del tratamiento de la obesidad (tabla 7).

Tabla 7 Principales beneficios de la realización de actividad física

- Favorece la pérdida de peso
- Ayuda a mantener el peso perdido
- Contribuye a la prevención de la obesidad, sobre todo la infantil
- Reduce el colesterol total a expensas de cLDL y eleva el cHDL
- Ayuda a la prevención de enfermedades cardíacas
- Mejora la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y el control metabólico del diabético
- Favorece el mantenimiento de la densidad ósea de aquellos pacientes que realizan dieta y pierden peso
- Colabora en el descenso de la presión arterial en personas hipertensas
- Mejora el estado anímico: aumenta la autoestima, disminuye la ansiedad y la depresión

La combinación de ejercicio físico y restricción calórica es más efectiva que cualquiera de ambos por separado. Aunque la adición de ejercicio a la dieta incrementa poco la pérdida de peso en las primeras fases, parece que es el componente del tratamiento que más promueve el mantenimiento de la reducción de peso en el tiempo.⁵⁴

La intensidad del ejercicio debe adaptarse a la edad y a la forma física del individuo. En ningún caso la frecuencia cardíaca máxima alcanzada debe sobrepasar el valor de 220 lat/min menos la edad del paciente..

□ **Modificación del comportamiento**

La modificación de la conducta desempeña un papel importante en el tratamiento de la obesidad. Con ella se pretende ayudar al obeso a cambiar su actitud frente a la comida y sus hábitos alimentarios y de actividad física, así como combatir la consecuencias que se producen después de una transgresión dietética.⁵⁴ El apoyo psicológico o psiquiátrico puede ser necesario cuando existan alteraciones importantes de la personalidad o cuadros ansioso-depresivos relevantes.

Las técnicas de la terapia del comportamiento incluyen:

- Técnicas de control de estímulos
- Técnicas de reforzamiento
- Automonitorización
- Contrato de comportamiento
- Apoyo social

⁵⁴ Waddwn TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. Med Clin North Am 2000;84:441-61.

□ Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe ser utilizado como apoyo al dietético y al ejercicio, pero no debe utilizarse nunca como único tratamiento. La posibilidad de su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 Kg/m² o más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales, o en aquellos, aun a pesar de otros tratamientos, con un IMC de 27 Kg/m² o más si se asocian a factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión o dislipemia

Para el uso racional de los fármacos debemos tener en cuenta que:⁵⁷

- Su uso se justifica sólo como coadyudante del tratamiento dietético y de los cambios del estilo de vida.
- Los fármacos actuales no curan la obesidad y su efectividad se prolonga únicamente durante su uso, de forma que cuando el fármaco u otro tratamiento se suspende, la recuperación de peso es la norma.
- La administración debe realizarse siempre bajo supervisión médica continuada.
- La elección de fármaco debe ser individualizada para cada paciente una vez evaluados los riesgos asociados a su uso.

Los fármacos que son y han sido utilizados en el tratamiento de la obesidad se clasifican en diferentes grupos, atendiendo a su mecanismo de acción (tabla 8).

En el momento actual disponemos de dos únicos fármacos con indicación explícita para el tratamiento de la obesidad a largo plazo, que han sido validados por las agencias internacionales del medicamento. Estos fármacos son de interés no sólo porque facilitan la pérdida de peso, sino porque facilitan el mantenimiento de las pérdidas ponderales logradas.

⁵⁷ Halpern A, Manzini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 2003;4:25-42.

Tabla 8 Clasificación de los fármacos para el tratamiento de la obesidad

<p>ANOREXÍGENOS</p> <p>Adrenérgicos: anfetamina, metanfetamina, dietilpropión, fentermina, mazindol, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex.</p> <p>Serotoninérgicos: <i>Agonistas serotoninérgicos:</i> fenfluramina, desfenfluramina <i>Inhibidores recaptación serotonina:</i> fluoxetina, sertralina, paroxetina <i>Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina:</i> sibutramina</p>
<p>INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN</p> <p>Orlistat</p>
<p>TERMOGÉNICOS</p> <p>Efedrina</p>
<p>PRODUCTOS DIETÉTICOS</p> <p>Té verde Chitosan Olestra</p>
<p>EN INVESTIGACIÓN</p> <p>Agonistas β_3 adrenérgicos Dopaminérgicos: bromocriptina Inhibidores del neuropéptido Agonistas de la colecistoquinina Leptina</p>

Sibutramina

La sibutramina es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos a nivel central, inhibiendo la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina y, en menor extensión, de dopamina.² Su mecanismo de acción es doble: por una parte favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta, y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético. La dosis habitual empleada oscila entre 10 y 15 mg diarios, dependiendo de la respuesta obtenida. En caso de intolerancia puede reducirse la dosis a 5 mg, aunque sus efectos son menores.

² Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2003;15:196-233.

El tratamiento con sibutralina añadido a una dieta moderadamente hipocalórica produce mayores pérdidas de peso que la dieta sola. Existen ensayos clínicos a 6, 12, 18 meses, incluso 2 años, que demuestran su eficacia para mantener el peso y su seguridad a largo plazo.^{58,59}

La sibutramina ha demostrado mejorar significativamente las complicaciones asociadas a la obesidad tales como diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia, así como disminuir el índice cintura/cadera.

Sus efectos secundarios son de intensidad leve-moderada, se producen fundamentalmente durante las primeras 4 semanas y son autolimitados. Los más frecuentes son el estreñimiento, boca seca, náusea, mareo, insomnio y un incremento leve de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Por ello se recomienda monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca a todo paciente en tratamiento con sibutramina, y se desaconseja su empleo en aquellos con hipertensión arterial no controlada y/o cardiopatía isquémica crónica.⁶⁰

Orlistat

El primer medicamento autorizado en España y en Europa para la inhibición de la absorción de grasa es el orlistat o tetrahidrolipostatina. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a éstas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces.

⁵⁸ James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.

⁵⁹ Bray GA, Blackburn GL, Fergusson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.

⁶⁰ Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: Past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2462-9.

Se administra a dosis de 120 mg con cada una de las tres comidas principales, pudiendo darse antes, durante o hasta una hora después. Mayores dosis no aumentan la eficacia.

En ensayos clínicos a doble ciego de un año de duración, se ha demostrado una reducción del 9% del peso en comparación con el placebo.^{61,62}

En un reciente metaanálisis de 11 ensayos clínicos⁶³ a doble ciego que engloba a 6021 pacientes que recibieron dosis estándar de orlistat se evidenció que la pérdida de peso fue superior en el grupo tratado, frente al grupo control en 2,7 Kg. De los pacientes que perdieron un 5% del peso inicial, el grupo tratado con orlistat superaba al grupo control en un 21%, y de los pacientes que perdieron un 10% del peso inicial, el grupo tratado con orlistat superaba al grupo control en un 12%. No se evidenció morbi-mortalidad asociada al uso del fármaco y éste redujo los niveles de colesterol, presión arterial y el índice glicérico.

Sus efectos secundarios derivados de su propio mecanismo de acción son la flatulencia, manchado oleoso, gases con emisión fecal, urgencia fecal, deposiciones grasas/oleosas, aumento del número de deposiciones e incontinencia fecal. En ocasiones los síntomas indeseables de orlistat pueden, sin embargo, convertirse en una herramienta de control para el facultativo, ya que permite alertar al paciente y al médico, indicando que la restricción de grasas en la dieta no se está realizando de modo adecuado.

⁶¹ Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 2000;20:270-9.

⁶² Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-16.

⁶³ Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Obes* 2003;27:1437-46.

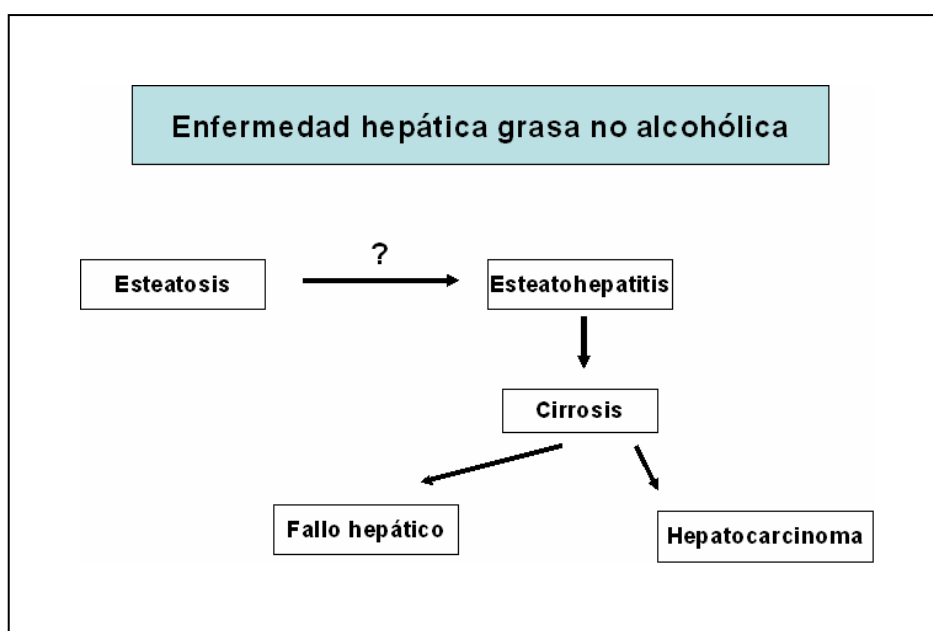
□ Tratamiento quirúrgico

La cirugía es una opción para el tratamiento de algunos pacientes con obesidad severa y resistente. La mayoría de los autores está de acuerdo en que la cirugía debería reservarse para pacientes con obesidad mórbida o extrema en los que todas las demás terapias han fracasado y que sufren complicaciones importantes de la obesidad. Sobre este tema se tratará más a fondo a lo largo de la introducción.

1.2 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un término clínico patológico que comprende un conjunto de enfermedades que oscilan desde un simple acúmulo de triglicéridos en el hepatocito (esteatosis hepática) a una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), término empleado para definir una entidad clínica caracterizada por inflamación, acúmulo de grasa y de tejido fibroso en el hígado hasta el estado de cirrosis (figura 5). Aunque en los pacientes que consumen alcohol se observan hallazgos de similares características e indistinguibles por biopsia, este proceso ocurre en personas que no ingieren alcohol.^{64,65,66}

Figura 5. Enfermedad hepática grasa no alcohólica



⁶⁴ Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.

⁶⁵ Neuschwander-Tetri BA, Candwell SH, Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.

⁶⁶ Stech SG, Gordon FD, Chropa S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.

Desde las primeras publicaciones en los años 1980 por Ludwig et al.⁶⁴ ha habido numerosos avances en el conocimiento y fisiopatología del HGNA. En dicho estudio se evaluó la biopsia de 20 pacientes y se describieron unas características histológicas similares a las de la enfermedad hepática alcohólica, aunque en pacientes que no habían consumido alcohol. El 90% de esos pacientes eran obesos y un 25% presentaban diabetes mellitus. La mayoría tenía elevado el nivel de transaminasas y dos tercios, hipertrigliceridemia.

Durante la década siguiente, numerosos estudios confirmaron esas observaciones patológicas y se extendió la utilización del término EHNA.^{67,68,69} Aunque la diabetes y la obesidad eran las principales entidades clínicas asociadas al HGNA, otras condiciones asociadas a HGNA incluían situaciones de pérdida rápida de peso, alteraciones metabólicas relacionadas con el metabolismo lipídico, así como algunos fármacos.⁷⁰

Su creciente prevalencia en los países occidentales, su difícil diagnóstico por pruebas no invasivas y su posibilidad de progresión a un estado avanzado de fibrosis e incluso cirrosis ha ocasionado que esta enfermedad cobre hoy día más importancia.

⁶⁴ Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.

⁶⁷ Diehl AM, Goodman Z, Isaac KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics: A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-62.

⁶⁸ Watanabe A, Kobayashi M, Yoshitomi S, Nagashima H. Liver fibrosis in obese patients with fatty livers. *J Med* 1989;20:357-62.

⁶⁹ Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.

⁷⁰ Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003;7:435-51.

1.2.1 Etiología

El HGNA y la EHNA se han asociado a múltiples factores etiológicos (tabla 9), como alteraciones congénitas o adquiridas, nutricionales, procedimientos quirúrgicos, fármacos y otros tóxicos, pero es la obesidad el factor que se asocia con mayor frecuencia y su prevalencia parece asociarse con el grado de obesidad.

Wanless y Lentz⁶⁹ encontraron esteatosis en el 70% de los obesos y en el 35% de sujetos con normopeso, y encontraron EHNA en el 18,5% de los obesos y en el 2,7% de los sujetos con normopeso en un estudio de autopsias. Entre los pacientes obesos, la prevalencia de esteatosis es del 60% aproximadamente, mientras que la EHNA se encuentra en el 20-25%, y entre el 2% y el 3% presentan cirrosis.^{71,72,73} Entre los diabéticos, generalmente los no insulino dependientes o tipo 2, se estima que el 75% presentan alguna forma de hígado graso.^{74,75}

Un aspecto interesante a destacar es que la resistencia periférica a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia son alteraciones metabólicas que se observan comúnmente en la diabetes mellitas tipo 2 y en la obesidad, lo que indica que la resistencia hística a la acción de la insulina podría desempeñar un papel importante en la génesis de la enfermedad hepática por depósito de grasa que acompaña con frecuencia a estos dos procesos. La hiperinsulinemia resultante podría inducir una

⁶⁹ Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.

⁷¹ Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

⁷³ García C, Martín E, Iacono OL, Fernández M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-24.

⁷⁴ Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.

⁷⁵ Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.

situación de estrés oxidativo intrahepático que, como se comentará más adelante, es uno de los factores más importantes en la patogenia de la EHNA.⁷⁶

Tabla 9 Factores etiológicos asociados a hígado graso no alcohólico

<p><u>Nutricionales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malnutrición calórico-proteica - Desnutrición - Nutrición Parenteral total - Pérdida rápida de peso - Técnicas quirúrgicas: derivación yeyunoileal, derivación yeyunocólica, derivación biliopancreática, gastroplastia <p><u>Fármacos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucocorticoides - Estrógenos sintéticos - Aspirina - Bloqueantes del calcio - Amiodarona - Tamoxifeno - Metrotexato - Ácido valproico - Cocaína - Antirretrovirales - Tetraciclinas 	<p><u>Metabólicas o genéticas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipodistrofia - Disbetalipoproteinemia - Enfermedad de Webwer-Christian - Enfermedad de Colman - Hígado graso agudo del embarazo - Almacenamiento de ésteres de colesterol <p><u>Otras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria del intestino - Diverticulosis con sobrecrecimiento bacteriano - Virus de inmunodeficiencia humana - Hepatotoxinas: fósforo, solventes orgánicos, productos de petroquímicas - Toxinas de Bacillus cereus
---	---

⁷⁶ Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. Hepatology 2002;35:367-72.

1.2.2 Epidemiología

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica son desconocidas debido, en parte, a que el diagnóstico de certeza precisa de la realización de una biopsia y, además, por la ausencia de un consenso en los criterios histológicos diagnósticos de esta entidad.⁷⁷

Su distribución es universal. Recientes datos revelan que el 24% de los adultos americanos tienen una elevación de las transaminasas con serología negativa para los virus de la hepatitis, con niveles de saturación de transferrina inferior al 50% y sin consumo de alcohol, sugiriendo que estos pacientes son a los que se les puede diagnosticar de enfermedad hepática grasa no alcohólica.⁷⁸ Este hecho fue corroborado por otros autores.⁷⁹

El HGNA ocurre tanto en niños como en adultos.⁸⁰ Los niños son generalmente diagnosticados alrededor de los 12 años de edad, mientras que los adultos típicamente entre los cuarenta y cincuenta años.⁸¹

Aunque datos previos hacían referencia a una mayor prevalencia en mujeres,^{64,82} estudios más recientes sugieren una mayor predominancia en varones.^{71,83}

⁷⁷ Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003;63:2379-94.

⁷⁸ Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.

⁷⁹ Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35:746-752.

⁸⁰ Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson JP, Bourne AJ, Couper RT et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-9.

⁸¹ Harrison SA, Dile AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:3-16.

⁶⁴ Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.

⁸² Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.

⁷¹ Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

⁸³ Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;36:412.

Sin embargo, parece ser que las mujeres tienen mayor riesgo de progresión a estadios avanzados de la enfermedad.

La progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica a cirrosis puede diferir significativamente entre los distintos grupos étnicos. Los hispanos con HGNA parecen tener una progresión más frecuente a EHNA y cirrosis que los afroamericanos y europeos.⁸⁴

1.2.3 Patogenia

El desarrollo de nuevos modelos animales y humanos en los estudios ha permitido comprender mejor la patogenia de la enfermedad grasa no alcohólica y su progresión a EHNA y, potencialmente, a cirrosis. En un estudio comentado previamente con autopsias en 351 individuos no alcohólicos se informó de que, aunque más del 60% de los pacientes obesos con diabetes tipo 2 tenían esteatosis, menos del 20% presentaban EHNA⁶⁹ y similares resultados fueron informados en estudios histológicos de 105 pacientes obesos intervenidos bajo cirugía laparoscópica.⁷² Estudios sobre la historia natural en pacientes con esteatosis simple sugieren un ritmo extremadamente lento de progresión clínica e histológica a los 5-15 años de seguimiento.⁸⁵

⁸⁴ Jeffrey D, Browning MD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;99:292-8.

⁶⁹ Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

⁸⁵ Day CP. Natural history of NAFDL: Remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;129:375-8.

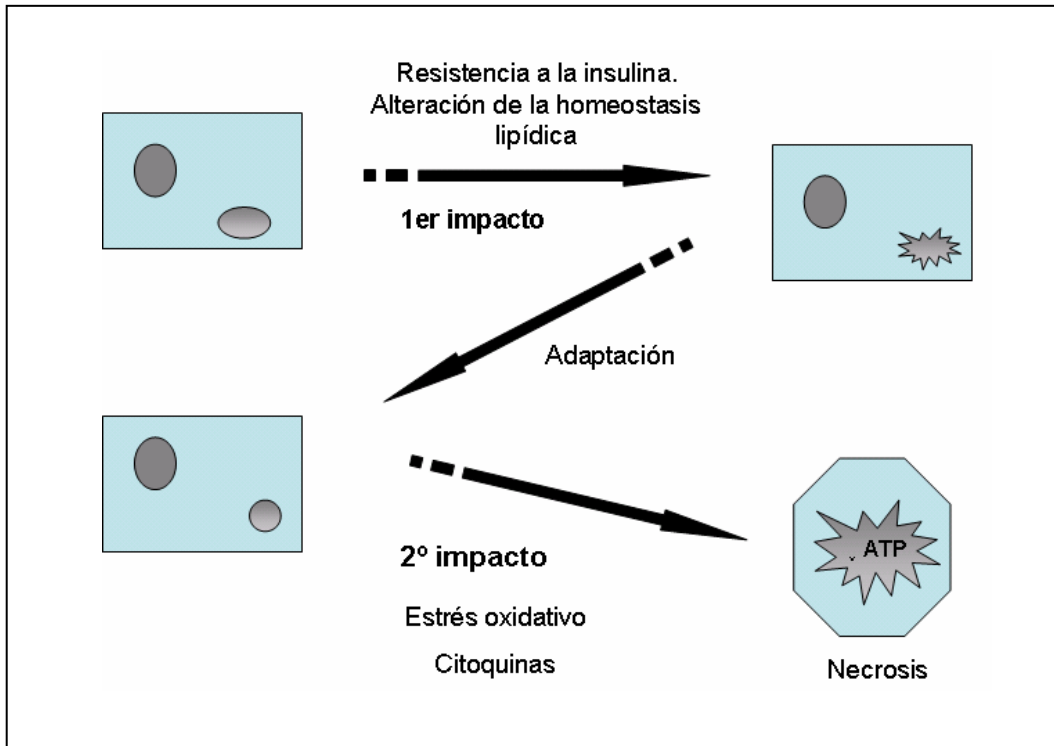
El hígado tiene un papel crucial en el metabolismo lipídico normal. Una vez dentro del hepatocito, los ácidos grasos libres siguen una de estas tres rutas metabólicas:

1. Se esterifican en ésteres de colesterol y triglicéridos
2. Se utilizan en la síntesis de fosfolípidos y lipoproteínas en presencia de la lipoproteína APO B, los cuales son exportados fuera del hígado en forma de partículas VLDL
3. Son oxidados por las mitocondrias para producir energía.

Las causas que promueven la progresión desde el hígado graso simple, donde existe un balance neto positivo de triglicéridos, a EHNA, son en gran medida desconocidas. En 1998, Day y James⁸⁶ formularon la teoría de los dos impactos. En el primero se produce un acúmulo de grasa en el hígado, especialmente de ácidos grasos y triglicéridos. La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en esta etapa. El mayor o menor grado de resistencia a la insulina estará en correlación con el grado más o menos avanzado de HGNA. Este acúmulo dentro del hígado provoca un estrés oxidativo crónico y un acúmulo de citoquinas (básicamente del factor de necrosis tumoral alfa), lo que da lugar al segundo impacto (figura 6). Se produce una exacerbación de la resistencia a la insulina, promoviendo un estrés oxidativo y una disfunción orgánica dentro del hígado, dando como resultado un proceso inflamatorio, degeneración hepatocelular y fibrosis.

⁸⁶ Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? (editorial). *Gastroenterology* 1998;114:842-5.

Figura 6 Teoría patogénica del doble impacto basado en el modelo propuesto por Day y James



Resistencia a la insulina y desarrollo de esteatosis

Una combinación de factores genéticos y adquiridos contribuye a esta primera etapa de la esteatosis, a través de un acúmulo en exceso de triglicéridos y ácidos grasos en el hígado que es el resultado de varios procesos.⁷⁷

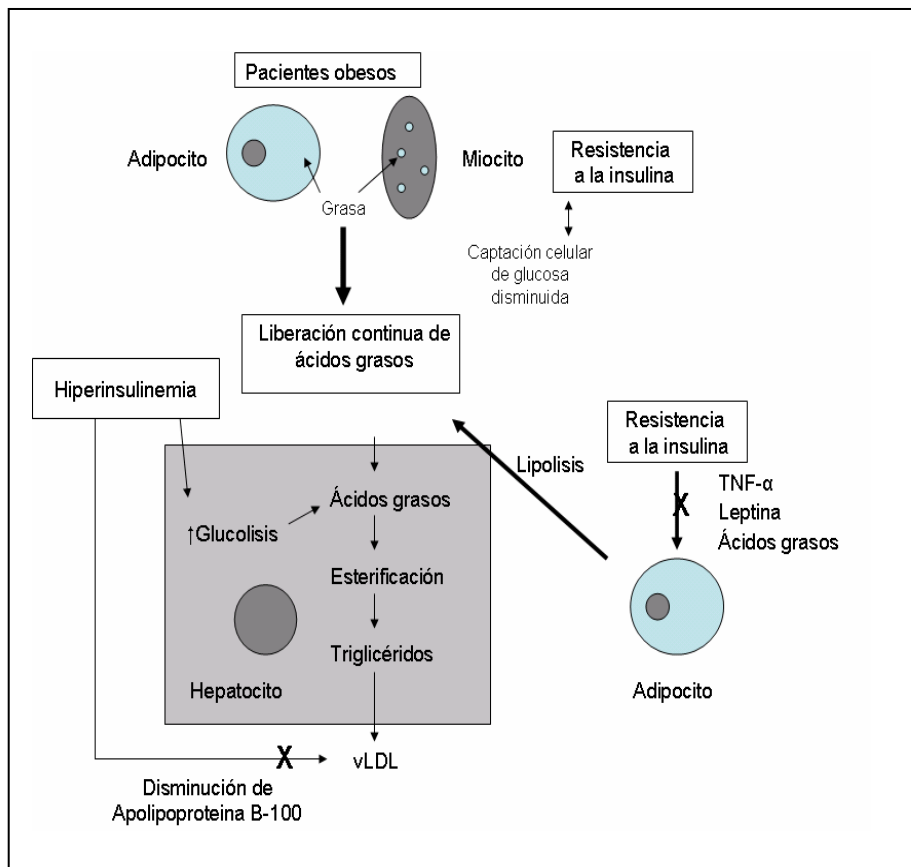
La resistencia a la insulina es la que juega el papel fundamental en esta etapa y está caracterizada por un incremento circulante de ácidos grasos libres como consecuencia del incremento de la lipólisis⁸⁷ y de la incapacidad del músculo e hígado para oxidar los ácidos grasos libres. Debido a este acúmulo de ácidos grasos libres en

⁷⁷ Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003;63:2379-94.

⁸⁷ Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.

músculo e hígado se produce una alteración del metabolismo de la glucosa, contribuyendo igualmente a ello la resistencia a la insulina. Además, el hiperinsulinismo asociado a la resistencia a la insulina provoca un descenso en la síntesis de Apolipoproteína B-100, un componente crítico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo cual disminuye el transporte de triglicéridos fuera de la célula y favorece su acumulación en el hígado.⁸⁸ (Figura 7)

Figura 7 Implicación de la resistencia insulínica en el hígado graso



⁸⁸ Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Mair KS. Apolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;35:898-904.

Los factores genéticos también pueden influir en el desarrollo de la esteatosis hepática. Los polimorfismos genéticos para la Apo E y la proteína de transferencia de los triglicéridos lisosomales, que dan como resultados el descenso de la liberación de lípidos, han sido asociados con el desarrollo de esteatosis hepática.⁸⁹

Mecanismos de progresión en HGNA

Aunque en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica la esteatosis no progresa, un 25% de los sujetos evoluciona a una segunda etapa, caracterizada por inflamación y degeneración hepatocelular. Muchos trabajos, principalmente en animales, han hecho un esfuerzo para descubrir los mecanismos de progresión desde un estado de HGNA hasta la EHNA:

- Factores que causan un incremento del estrés oxidativo
- Factores que promueven la expresión de citoquinas proinflamatorias.⁹⁰

Aunque también se ha sugerido que la predisposición genética, la sobrecarga de hierro y el sobrecrecimiento bacteriano participan en el desarrollo de la EHNA.

Estrés oxidativo

La resistencia a la insulina y los altos niveles de leptina permiten la entrada de ácidos grasos libres a la mitocondria hepática como consecuencia de la inhibición previa de su oxidación.⁹¹ Este incremento hepático de ácidos grasos libres puede aumentar la β oxidación peroxisomal y, preferentemente, la intramitocondrial, mediada

⁸⁹ Mensenkamp AR, van Luyn MJA, van Goor H, Bloks V, Apostel F, Greeve J, et al. Hepatic lipid accumulation, altered very low density lipoprotein formation and apolipoprotein E deposition in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice. *J Hepatol* 2000;33:189-98.

⁹⁰ Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-152.

⁹¹ Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.

por los receptores activados de la proliferación de peroxisomas (PPAR- α), incrementando así la producción de radicales libres de oxígeno y la peroxidación lipídica. Además, el aumento de ácidos grasos libres incrementa la expresión de los citocromos CYP4A y CYP2E1, los cuales al mismo tiempo aumentan la producción de radicales libres de oxígeno y de la peroxidación lipídica.^{92,93} (Figura 8)

La mayoría de los datos de modelos animales y de pacientes con HGNA sugieren que la mitocondria es la fuente intracelular más importante de radicales libres de oxígeno en la EHNA.⁹⁴

Son, por tanto, los dos procesos comentados previamente, el incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, los que inducen un daño en las membranas plasmáticas, organelas intracelulares ADN mitocondrial y cadena respiratoria mitocondrial.

La β oxidación mitocondrial parece ser la vía de oxidación dominante. Varias líneas de investigación sugieren que la función mitocondrial está disminuida en los pacientes con EHNA. Dos estudios han mostrado la presencia de megamitocondrias con inclusiones paracrystalinas en la mayoría de los pacientes con HGNA,^{95,96} mientras que la evidencia de la disfunción mitocondrial hepática en pacientes con HGNA se muestra en un estudio reciente en el que se demuestra que la actividad de la cadena respiratoria

⁹² González F, Robertson G. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.

⁹³ Chalasani N, Gorski J, Asghar M, Asghar A, Foresman B, Hall SD, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:544-50.

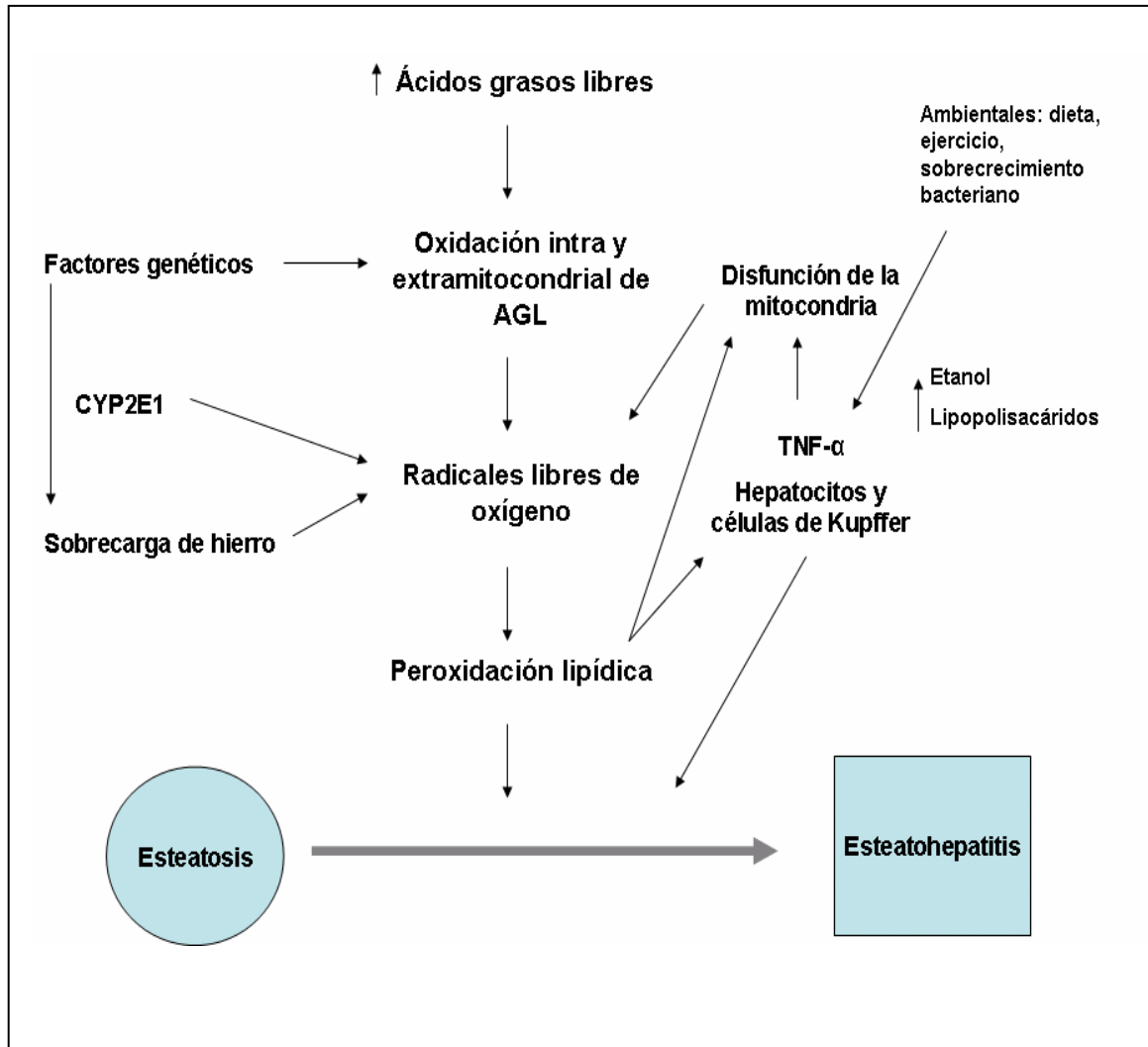
⁹⁴ Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005;42:928-40.

⁹⁵ Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.

⁹⁶ Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, Iezzoni JC, Hespdenheide EE, Parks JK, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430-4.

mitocondrial está marcadamente disminuida en pacientes con EHNA comparados con grupo control.⁹⁷

Figura 8 Factores que contribuyen a la evolución desde esteatosis hasta esteatohepatitis



⁹⁷ Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, Rubio JC, Martin A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;39:999-1007.

Citoquinas

Las citoquinas son candidatos obvios para el papel en la patogénesis y progresión del HGNA por diferentes razones.

- Son capaces de producir todas las características histológicas clásicas de la EHNA incluyendo la muerte/apoptosis celular (TNF- α /TNF- β), reclutamiento de neutrófilos (IL-8), activación de células estrelladas (TNF- α /TNF- β) y cuerpos de Mallory (TNF- β).⁹⁸
- Las citoquinas (TNF- α , IL-6 y IL-1 β) pueden jugar un papel en la resistencia insulínica hepática y sistémica asociada a EHNA.⁹⁹
- Estudios en pacientes obesos con HGNA han mostrado, en comparación con pacientes obesos control, que tenían un incremento en la expresión de TNF- α mRNA y sus receptores en hígado y tejido adiposo relacionándose, además, este incremento con la severidad en las alteraciones histológicas.

Un incremento en la síntesis del TNF- α por los hepatocitos y las células de Kupffer puede estar causado, en primer lugar, por el factor de necrosis- $\kappa\beta$ inducido por el estrés oxidativo mediado por la oxidación de ácidos grasos libres o, en segundo lugar, por una endotoxemia resultado de un sobrecrecimiento bacteriano.

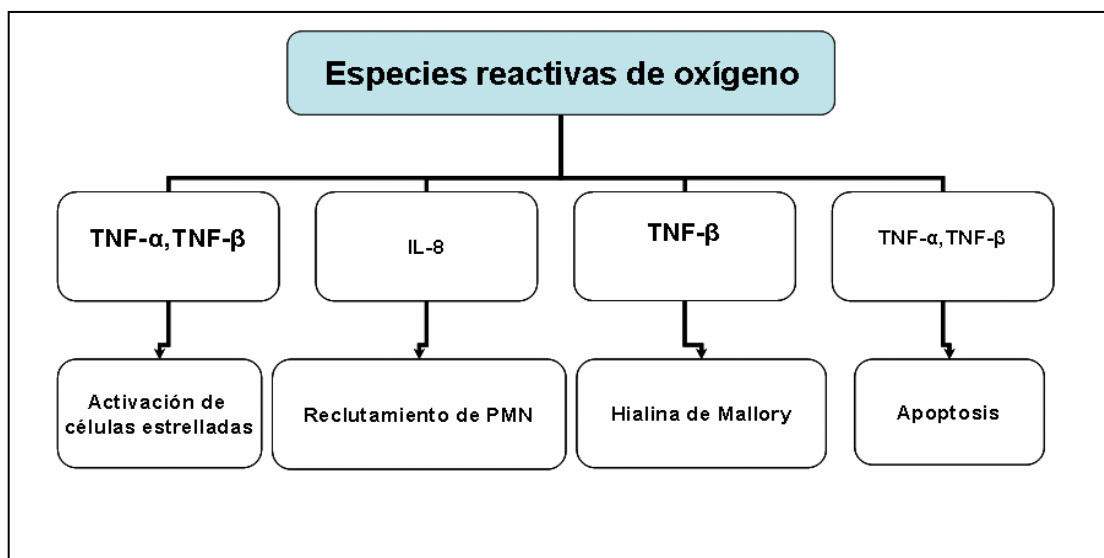
El TNF- α tiene varias acciones: induce resistencia a la insulina, la cual induce un aumento de la concentración de ácidos grasos libres; produce cambios en la respiración

⁹⁸ Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-69.

⁹⁹ Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li Z-W, Lond JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-8.

mitocondrial, induciendo de este modo la formación de radicales libres¹⁰⁰ e induce apoptosis y necrosis de los hepatocitos.¹⁰¹

Figura 9 Inducción de lesiones frecuentemente observadas en la EHNA por mediadores derivados de la peroxidación lipídica y las citoquinas



Desarrollo de fibrosis

Al igual que en otras enfermedades hepáticas crónicas, la patogenia exacta de la fibrosis se desconoce en los pacientes con una EHNA. Probablemente la activación de las células estrelladas depende de una compleja interacción entre numerosos factores, entre los que se incluyen los radicales libres de oxígeno, las citoquinas y los productos derivados de los hepatocitos lesionados. En cualquier caso, se ha

¹⁰⁰ Berson A, Beco VD, Letteron P, Robin M, Moreau C, El Kahwaji J, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998;114:764-74.

¹⁰¹ Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.

demostrado un claro incremento de citocinas profibrogénicas en los pacientes con EHNA y fibrosis, entre las que destacan el TGF y el CTGF. Mención especial requiere el potencial papel de la leptina en la inducción de la fibrosis. Varios trabajos de investigación sugieren que la leptina tiene un papel permisivo en el desarrollo de la fibrosis; recientemente, en pacientes con EHNA hemos observado que pacientes con mayor grado de fibrosis presentan una sobreexpresión del receptor de la leptina en tejido hepático, al contrario que los sujetos con esteatosis sin fibrosis.¹⁰² Este hecho permitiría explicar la ausencia de correlación entre los niveles de leptina y el grado de fibrosis en los sujetos con una EHNA.

La metodología de los macro y microarrays aplicada a la patogenia de la EHNA permitirá conocer, en un futuro próximo, qué genes están implicados de forma directa en el desarrollo de la fibrosis en estos pacientes.¹⁰³

1.2.4 Historia natural

La historia natural del HGNA varía de acuerdo con su forma histológica que, como se ha comentado, va desde la simple esteatosis hasta la forma más evolucionada de cirrosis, pasando por la esteatohepatitis. Inicialmente se comunicó que los pacientes con esteatosis hepática simple tenían un curso clínico benigno, con mínimas probabilidades de progresar histológicamente en un período de al menos 15 años. Por el contrario, los pacientes con otras formas histológicas, como la esteatohepatitis, presentaban un claro potencial hacia la progresión histológica, caracterizado por la

¹⁰² Leclercq IA, Farrell GS, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-13.

¹⁰³ Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:244-51.

aparición de fibrosis, la cual se ha relacionado con la aparición de células estrelladas del hígado de estos pacientes, principales responsables de la síntesis de colágeno.¹⁰⁴

En un estudio¹⁰⁵ de 40 pacientes con esteatosis hepática no inducida por alcohol y seguidos durante 11 años, ningún paciente desarrolló evidencia clínica de lesión hepática o muerte relacionada con el hígado.

A diferencia de la esteatosis simple, los sujetos con esteatohepatitis tienen más riesgo de desarrollar enfermedad hepática más avanzada. En una cohorte de 73 pacientes con EHNA, 8 sujetos (11%) fallecieron por fallo hepático durante un seguimiento de 8 años. En 25% de los pacientes desarrollaron cirrosis.¹⁰⁶

En una larga serie de pacientes con HGNA y con biopsias hepáticas secuenciales, el 37% de 103 pacientes desarrollaron progresión de la fibrosis durante un periodo de 3,2 años,¹⁰⁷ y la mayoría (67%) de los pacientes con estadios iniciales de fibrosis biopsiados tras un periodo superior a 4 años aumentaron el grado de fibrosis.

Dado que, como se ha comentado anteriormente, la historia natural del HGNA parece depender de la forma histológica de la enfermedad hepática, los criterios histopatológicos que se utilicen para su diagnóstico resultan de gran relevancia pronóstica. En diversos estudios la EHNA se define únicamente por la presencia de esteatosis más inflamación portal o lobulillar, mientras que otros autores que utilizan unos criterios más estrictos incluyen además, como lesiones claves para establecer el diagnóstico, la degeneración balonzante hepatocelular, la hialina de Mallory y la presencia de fibrosis perivenular. Estas diferencias de criterio pueden suponer grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia de EHNA en poblaciones de riesgo como los

¹⁰⁴ Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:670-5.

¹⁰⁵ Teri MR, James OF, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.

¹⁰⁶ Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.

¹⁰⁷ Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.

obesos.¹⁰⁴ El estudio histopatológico del HGNA será desarrollado más ampliamente a lo largo de este apartado.

1.2.5 Presentación clínica

Como en muchos otros tipos de enfermedad hepática crónica, la mayoría de pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica están asintomáticos en el momento del diagnóstico. La sospecha aparece por el hallazgo casual de una hepatomegalia o alteraciones de la biología hepática en el curso de un examen de salud o al consultar por una enfermedad extrahepática. La elevación de las transaminasas o la evidencia ecográfica de hígado graso es notificada en ocasiones tras un estudio por enfermedad vesicular.

Cuando se presentan los síntomas, éstos suelen ser inespecíficos, siendo la astenia probablemente el más común referido aunque no se correlaciona bien con la severidad de la lesión histológica. Otro síntoma frecuente son las molestias en el cuadrante superior derecho, de carácter vago, sin que se describa como dolor.

Una pequeña proporción de pacientes experimentan síntomas que indican una enfermedad hepática más severa, pudiendo presentar prurito, anorexia y náuseas. El desarrollo de ascitis, anasarca, varices hemorrágicas u otros síntomas de encefalopatía hepática indica una cirrosis descompensada.¹⁰⁸

No hay signos patognomónicos de hígado graso no alcohólico. La obesidad es el hallazgo más común presente en la exploración clínica, estando presente en 30-100%

¹⁰⁴ Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. Med Clin (Barc) 2003;120:670-5.

¹⁰⁸ A Gastroenterological Association (AGA). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:1705-25.

de los pacientes en varios estudios transversales.^{64,109} Por ello se ha propuesto que el perímetro de la cintura o el índice cintura-cadera, los cuales reflejan obesidad central, sean los que más se relacione con la enfermedad hepática grasa no alcohólica, incluso con un peso normal.

El signo más frecuente de la enfermedad hepática es hepatomegalia, dato referido hasta en un 50% de los pacientes en diferentes estudios.^{64,109} Un pequeño porcentaje de pacientes tiene estigmas de enfermedad hepática crónica. De los estigmas conocidos, destacan como los más comunes, la presencia de arañas vasculares y de eritema palmar.⁸² La presencia de ictericia, edemas, asterixis y signos de hipertensión portal aparece en estadios avanzados de la cirrosis.

Laboratorio

Típicamente, la mayoría (50-90%) de los pacientes con HGNA presenta una elevación de las transaminasas.^{64,82,83,110} El grado de elevación enzimática no es marcado y suele estar entre 1 y 4 veces el límite alto de la normalidad (tabla 10), aunque algunos pacientes pueden tener unos niveles normales o sólo elevaciones intermitentes de las transaminasas. Aunque la mayoría de las veces los niveles de alanina aminotransferasa (GPT) son más altos que los niveles de la aspartato aminotransferasa (GOT), ocasionalmente los niveles de GOT pueden ser más elevados, especialmente en estadio de cirrosis. La relación GOT/GPT es inferior a 1 en el 65-90% de los pacientes. Cuando GOT/GPT es superior a 1, sugiere que hay un avance fibrótico desde el HGNA.

⁶⁴ Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.

¹⁰⁹ Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.

⁸² Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.

⁸³ Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;36:412.

¹¹⁰ Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.

Aun así, la relación GOT/GPT rara vez es mayor de 2. Los valores de ALT no se correlacionan con el grado de esteatosis o fibrosis.

La gamma-glutamyltransferasa (GGT) puede estar elevada, pero hay pocos datos a cerca de la frecuencia y grado de elevación. También la fosfatasa alcalina está ocasionalmente elevada, pero su valor suele ser inferior a dos veces el límite alto de la normalidad.

Tabla 10 Características de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica

Estudio	n	Edad	Sexo (%H)	Dislipemia (%)	Diabetes (%)	Obesidad (%)	HTA (%)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Ludwig et al.	20	54	35	67	25	90	15	38	72
Powel et al	42	49	17	61	36	95	No datos	96	70
Bacon et al.	33	47	58	21	21	39	18	No datos	No datos
Angulo et al.	144	51	33	27	28	60	No datos	82	63
Harrison et al.	102	51	57	74	42	73	58	89	63
Chiturri et al.	93	49	60	No datos	29	57	No datos	90	53

En pacientes en estado de cirrosis pueden encontrarse otras alteraciones analíticas incluyendo hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina y más tardíamente hiperbilirrubinemia. En la mitad de los pacientes se detecta una elevación de los niveles séricos de ferritina, y en un 6-11%, un incremento de la saturación de transferrina.^{71,109, 110} Sin embargo, los niveles hepáticos de hierro son normales.

⁷¹ Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

¹⁰⁹ Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.

¹¹⁰ Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.

Métodos de imagen

La ultrasonografía, la tomografía computerizada y la resonancia magnética son técnicas que permiten observar con facilidad la existencia de un depósito aumentado de grasa en el hígado.

La ecografía tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% en detectar esteatosis y una sensibilidad del 77% y una especificidad del 89% en detectar un incremento de fibrosis. En la ecografía la infiltración grasa en el hígado produce un incremento difuso de la ecogenicidad, a diferencia de lo que ocurre en el riñón. Sea cual sea la causa, el estado de cirrosis tiene una apariencia similar en la ecografía.¹¹¹

En una tomografía computerizada la infiltración grasa en el hígado produce una baja densidad en el parénquima hepático. La esteatosis es difusa en la mayoría de los casos de enfermedad hepática grasa no alcohólica, pero puede ser focal.

Tanto la ecografía como la tomografía computerizada pueden malinterpretar la infiltración grasa en el hígado como una masa maligna; en tales casos es la resonancia magnética la que puede distinguirlo.¹¹² La resonancia magnética espectroscópica es la técnica no invasiva más útil para cuantificar el contenido de triglicéridos hepáticos, correlacionándose con los encontrados en la biopsia. Desgraciadamente no es viable en la práctica habitual por ser una técnica cara.¹¹³

A pesar de ello, ningún estudio de imagen es capaz de distinguir entre un simple hígado graso de esteatosis y una esteatohepatitis.

¹¹¹ Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol 1991;43:26-31.

¹¹² Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. Radiology 1992;185:1-11.

¹¹³ Szezepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by 1H spectroscopy: Validation in vivo. Am J Physiol 1999;276:E977-89.

Histología

Aunque la valoración histológica es el patrón de oro para la filiación de la EHNA, no hay un consenso en su evaluación, siendo el estadiaje semicuantitativo más aceptado el modificado por Brunt et al,¹¹⁴ que clasifica la actividad inflamatoria en grados de 0 a 3 y la fibrosis en estadios de 0 a 4 (tabla 11).

Las lesiones son similares pero no idénticas a las de la esteatohepatitis alcohólica, incluyendo esteatosis generalmente macrovesicular, degeneración hidrópica hepatocitaria, inflamación ligera difusa lobulillar mezcla de aguda y crónica (leucocitos, neutrófilos y linfocitos T) y depósito de colágeno perivenular y perisinusoidal; en la zona 3 de Rapaport, las lesiones pueden ser más patentes; son frecuentes la hialina de Mallory, los núcleos vacuolados en los hepatocitos periportales, los lipogranulomas lobulillares y las células de Kupffer PAS-díastasa-resistentes. La progresión a fibrosis puede originar septos que forman puentes y cirrosis.

¹¹⁴ Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74.

Tabla 11 Graduación y estadiaje de las lesiones histológicas de la EHNA

<p>Grado 1, ligera</p> <p>Esteatosis predominantemente macrovesicular, afectando al 33-66% de los lobulillos</p> <p>Balonización detectada ocasionalmente en zona 3</p> <p>Inflamación lobulillar: inflamación aguda (neutrófilos) parcheada y ligera, y ocasionalmente crónica (mononucleares)</p> <p>Inflamación portal: ausente o ligera</p>
<p>Grado 2, moderada</p> <p>Esteatosis de cualquier grado</p> <p>Balonización obvia y presente en zona 3</p> <p>Inflamación lobulillar: los neutrófilos pueden asociarse a hepatocitos balonizados y fibrosis pericelular; puede haber ligera inflamación crónica</p> <p>Inflamación portal: ligera o moderada</p>
<p>Grado 3, severa</p> <p>Esteatosis típicamente panacinar (>66%), generalmente de tipo mixto (macro y microvesicular)</p> <p>Balonización acusada, predominantemente en zona 3</p> <p>Inflamación lobulillar: inflamación parcheada aguda y crónica; los neutrófilos pueden estar concentrados en áreas de balonización de la zona 3 y en la fibrosis perisinusoidal</p> <p>Inflamación portal: ligera o moderada</p>
<p>Estadiaje de fibrosis en EHNA</p> <p>Estadio 1: Fibrosis perivenular, perisinusoidal/pericelular en zona 3, focal o extensa</p> <p>Estadio 2: Como la anterior con fibrosis periportal focal o extensa</p> <p>Estadio 3: Fibrosis en puentes, focal o extensa</p> <p>Estadio 4: Cirrosis</p>

1.2.6 Diagnóstico

Powell et al.⁸² originalmente propusieron tres criterios para el diagnóstico de la EHNA:

1. Hallazgos histológicos de esteatohepatitis
2. Evidencia de consumo mínimo de alcohol
3. Ausencia de serología hepática positiva

Aunque estos criterios tienen validez en la práctica habitual, cada uno tiene sus limitaciones en lo que se refiere a su validez universal.

La exclusión de un consumo excesivo de alcohol es un criterio básico para el diagnóstico, por lo que ésta se debe hacer de forma rigurosa. Existen controversias a la hora de considerar el límite en el consumo de alcohol para el diagnóstico de HGNA. Se cree que el hígado graso no se desarrolla con consumos de alcohol inferiores a 20g/día.⁸³ El límite original inferior a 40g/semana para el diagnóstico de HGNA parece ser demasiado riguroso. Aunque no hay un consenso para la definición de “no alcohólico” en pacientes con HGNA, parece razonable excluir a pacientes que actualmente, o en su pasado (inferior a 5 años), consumen diariamente unos niveles superiores a 10g en mujeres y 20 g en hombres.

En ocasiones, es importante apoyarse en parámetros analíticos que pueden indicar alcoholismo activo, como el aumento del volumen corpuscular medio de los eritrocitos, concentraciones séricas elevadas de GGT, niveles de GOT, relación GOT/GPT, niveles mitocondriales de GOT y niveles de transferrina desialilada.

⁸² Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.

⁸³ Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;36:412.

Desafortunadamente carecen de sensibilidad y especificidad lo suficientemente altas como para ser usados clínicamente con este objetivo.

La falta de características clínicas y test de laboratorio lo suficientemente sensibles para detectar el consumo de alcohol en grandes cantidades, ha hecho que sea necesaria una historia clínica cuidadosa a través de un interrogatorio exhaustivo al paciente y, a menudo, a los familiares y amigos.

Aunque las técnicas de imagen y los tests serológicos funcionales hepáticos son útiles, tan solo son indicadores indirectos del hígado graso. No existe ninguna duda de que la **biopsia hepática** es el único método eficaz para el diagnóstico de esta entidad.^{64,115,116} Sin embargo, la necesidad de la biopsia hepática en la práctica clínica es todavía motivo de controversia.^{110,116}

Argumentos en contra de incluir la biopsia suponen el buen pronóstico de la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, el que no exista un tratamiento bien establecido para estos pacientes y el riesgo y coste asociados a la biopsia (tabla 12). Por todo esto, muchos autores consideran que, desde el punto de vista práctico, es suficiente con establecer el diagnóstico de sospecha y controlar periódicamente al paciente.

La utilidad de la biopsia hepática no se limita únicamente a confirmar el diagnóstico, sino que permite distinguir entre esteatosis pura y esteatohepatitis, y clasificar a los pacientes según la intensidad de las lesiones hepáticas. Este hecho es importante ya que un porcentaje elevado de pacientes ya presenta una fibrosis intensa en la biopsia inicial y un estudio reciente ha indicado que, en pacientes con valores

⁶⁴ Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc 1980;55:434-8.

¹¹⁵ Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited. J Hepatol 2001;35:290-4.

¹¹⁶ Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:1705-25.

¹¹⁰ Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-31.

normales de transaminasas, puede observarse todo un espectro de lesiones, incluida una fibrosis avanzada.¹¹⁷ La determinación de la intensidad de las lesiones permite establecer el pronóstico de los pacientes. Asimismo, debido a la heterogeneidad de los pacientes, la práctica de una biopsia hepática es imprescindible antes de incluir a un paciente en un estudio terapéutico para poder interpretar los resultados.

Tabla 12 Biopsia hepática en el HGNA

A Favor	En contra
<ul style="list-style-type: none"> • Distingue esteatosis de EHNA • Calcula el grado de fibrosis • Excluye otras causas de enfermedad hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Buen pronóstico de la mayoría de pacientes con HGNA • Carecer de terapéutica eficaz contra la enfermedad • Riesgo y coste de la técnica

Se han efectuado varios intentos para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar lesiones avanzadas, en los que estaría especialmente indicados la biopsia. Entre estos factores, los más constantes son la edad superior a 45 años, un IMC igual o superior a 30 Kg/m² y la diabetes mellitas tipo 2.^{72,118}

¹¹⁷ Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketik VA, et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-92.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

¹¹⁸ Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.

1.2.7 Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento específico para el HGNA, sin embargo, dada su posible evolución progresiva y silente hacia una cirrosis, parece razonable controlar los factores etiológicos que se asocian con más frecuencia al HGNA.

Existen una serie de motivos por los cuales este tratamiento no está bien definido. Entre éstos se encuentran:

- Los estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes con HGNA son escasos, por lo que no se conoce con exactitud la historia natural de la enfermedad.^{105,119}
- La escasa expresividad clínica, asociada a una progresión histológica muy variable de la enfermedad y la ausencia de marcadores inequívocos que reflejen la progresión de la enfermedad, dificulta la elección del momento adecuado para iniciar el tratamiento. A pesar de esto, en los últimos años se han perfilado algunos factores de riesgo de progresión de la fibrosis, entre los que se incluyen una edad superior a los 45 años, un cociente GOT/GPT superior a 1, obesidad intensa, existencia de diabetes o hipertrigliceridemia grave.^{71,118}
- Un número importante de ensayos efectuados hasta la actualidad aportan escasa información debido a problemas como: inadecuada caracterización histológica de los pacientes incluidos, escaso número de sujetos reclutados,

¹⁰⁵ Teri MR, James OF, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-19.

¹¹⁹ Moreno D. Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:244-54.

⁷¹ Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

¹¹⁸ Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.

ausencia de datos histológicos pareados pre y postratamiento o ausencia de definición de los objetivos primarios y secundarios del estudio.

Debido a la estrecha relación patogénica existente entre el HGNA, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, muchos pacientes presentan sobrepeso u obesidad, diabetes mellitas e hiperlipemia. En primer lugar se debe efectuar un tratamiento adecuado de estas enfermedades asociadas. (tabla 13)

Tabla 13 Tratamiento del enfermedad hepática grasa no alcohólica

<p>Medidas generales</p> <p>Evitar el consumo de alcohol Evitar los fármacos hepatotóxicos</p> <p>Tratamiento de las enfermedades asociadas</p> <p>Tratamiento del sobrepeso y de la obesidad: Dietético y ejercicio físico Farmacológico: orlistat Cirugía bariátrica</p> <p>Diabetes mellitus Hiperlipemia</p> <p>Tratamiento farmacológico</p> <p>Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina: Sulfonilureas: metformina Tiazolidindionas: rosiglitazona, pioglitazona</p> <p>Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes: Ácido ursodeoxicólico Vitamina E Betaina</p> <p>Otras medidas</p> <p>Antibióticos Probióticos Flebotomías</p> <p>Trasplante hepático</p>

- Pérdida de peso. Históricamente, en el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica se ha recomendado el control del peso con dieta y ejercicio, pero hay pocos datos que demuestren la eficacia de esta pérdida de peso en su evolución. Una pérdida progresiva y lenta de peso de entre un 5% y un 10% parece producir una mejoría en los niveles séricos de transaminasas y una disminución de la infiltración grasa en la mayoría de los pacientes, mientras que, por el contrario, en dos pequeños estudios se observó que una pérdida rápida de peso puede incrementar la inflamación y la fibrosis hepática^{120,121}
- Tratamiento de la diabetes mellitus. Control de la glucemia con dieta, insulina o antidiabéticos orales. En este último grupo, estarían especialmente indicadas las biguanidas y las tiazolidindionas, que mejoran la resistencia periférica a la acción de la insulina que habitualmente presentan estos pacientes.

Actualmente encontramos en el mercado dos tiazolidindionas, la *pioglitazona* y la *rosiglitazona*. Neuschwander et al.¹²² Administraron *rosiglitazona* durante 48 semanas a 30 pacientes con EHNA, todos ellos con sobrepeso y la mitad con intolerancia hidrogenocarbónica o diabetes. En el 45% de estos pacientes observaron una mejoría de la actividad inflamatoria en la biopsia hepática y una casi completa normalización de las transaminasas al final del tratamiento; también se constató una mejoría de la sensibilidad a la insulina. La administración de *pioglitazona*

¹²⁰ Anderson T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatol* 1991;12:224-9.

¹²¹ Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-6

¹²² Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;39:1008-17.

a 11 pacientes con diabetes tipo 2 durante 6 semanas,¹²³ provocó una elevación de la adiponectina plasmática, una disminución de la grasa hepática y una mejoría de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, lo que sugiere que pudiera jugar un papel importante en la movilización de la grasa hepática en pacientes con diabetes tipo 2.

La *metformina*, una biguanida que disminuye la hiperinsulinemia, y mejora la resistencia hepática a la insulina, es usada como antidiabético oral. En otro pequeño grupo de pacientes con EHNA¹²⁴ también mejoraron significativamente las enzimas hepáticas y la esteatosis.

- Tratamiento de la dislipemia. Un ensayo aleatorizado con *gemfibrocilo*¹²⁵ durante cuatro semanas evidenció una mejoría significativa de las transaminasas. El *probucol*, un hipolipemiante con fuertes propiedades antioxidantes, administrado a 27 pacientes con EHNA durante 6 meses, logró descender de forma significativa las transaminasas.¹²⁶ Con la *atorvastatina* se han obtenido resultado preliminares prometedores.¹²⁷
- Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes. El *ácido ursodesoxicólico* (AUDC) tiene un efecto estabilizante de la membrana hepatocitaria, antiapoptótico y disminuye la expresión de la molécula del HLA tipo II. El fármaco se ensayó en dos series de pacientes con EHNA, consiguiendo una discreta mejoría de las pruebas de función

¹²³ Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentration are closely correlated to hepatic fat content and hepatic insuline resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;89:200-6.

¹²⁴ Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasselli S, Zolol M, Melchlonda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001;358:893-4.

¹²⁵ Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999;31:384.

¹²⁶ Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuco in the tratment of non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized controlled study. J Hepatol 2003;38:414-8.

¹²⁷ Harlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. Gastroenterology 2001;120:544-2767.

hepática.^{128,129} Sin embargo, en otro estudio aleatorizado que incluyó 166 pacientes con EHNA comprobada histológicamente, y que recibieron 13-15 mg/kg/día de AUDC o placebo durante dos años, no se objetivaron al final del estudio cambios significativos en el grado de esteatosis, inflamación o fibrosis.¹³⁰ Son necesarios nuevos estudios aleatorizados y controlados que incluyan un mayor número de pacientes, probablemente empleando dosis más elevadas y mantenidas durante periodos más prolongados.

- Antibióticos. Ya que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal está implicado en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, el tratamiento oral con metronidazol puede ser eficaz en revertir la esteatosis y en algunos casos la inflamación y la fibrosis.¹³¹
- Probióticos. Pueden interferir en el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica en varios niveles: disminuyen los niveles de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , alteran el efecto inflamatorio patogénico de las bacterias intestinales y mejoran la función de la barrera epitelial. La evidencia en modelos experimentales animales con enfermedad hepática grasa no alcohólica¹³² así como los datos de un estudio no controlado en pacientes con EHNA muestran resultados

¹²⁸ Guma G, Viola L, Thome M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997;26:387.

¹²⁹ Ceriani R, Bunati S, Morini L. Effects of ursodeoxycholic acid plus diet in patient with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:368.

¹³⁰ Lindor KD, Kowdley V, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Result of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-80.

¹³¹ Ludwig J, Mc Gill D, Lindor K. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.

¹³² Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins P, Moser A, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-50.

prometedores con mejoría de los enzimas hepáticos en los pacientes tratados.¹³³

- Flebotomías terapéuticas. Debido a que los depósitos de hierro están asociados a daño hepático en los pacientes con EHNA, las flebotomías pueden prevenir su desarrollo. Diferentes estudios han demostrado una eficacia de este tratamiento en el descenso de los niveles de transaminasas.^{134,135}
- Trasplante hepático. Puede estar indicado para los pacientes con EHNA que evolucionan a cirrosis.¹³⁶ Aunque la evolución del trasplante suele ser buena, la EHNA puede recidivar tras el trasplante.

¹³³ Loguercio C, Simone TD, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Chico M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2144-6.

¹³⁴ Desai TK. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;118:1071.

¹³⁵ Fachini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-9.

¹³⁶ D'Souza-Gburek SM, Batts K, Nikias G, Wiesner R, Krom R. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. *Liver Transpl Surg* 1997;3:23-7.

1.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

Los pacientes candidatos a cirugía bariátrica son aquellos pacientes obesos que presentan comorbilidades graves manifiestas, que pueden disminuir o mejorar con la pérdida de peso y en los que hayan fracasado los tratamientos médicos dirigidos a normalizar el peso.

En 1991, el Nacional Institute of Health de Estados Unidos consideró la cirugía como el procedimiento idóneo para el tratamiento de la obesidad clínicamente patológica, u obesidad mórbida, ya que los resultados obtenidos con las diferentes técnicas quirúrgicas superaban los riesgos quirúrgicos de la intervención.

Las indicaciones aceptadas para la obesidad mórbida son¹³⁷:

- Pacientes con IMC mayor o igual a 40 kg/m².
- Pacientes con IMC mayor o igual a 35 kg/m² si el paciente presenta comorbilidades de alto riesgo, tales como alteraciones cardiopulmonares (apnea obstructiva del sueño, síndrome de Pickwick y cardiopatía relacionada con la obesidad) o diabetes mellitus. Otras indicaciones en este grupo incluyen los pacientes con problemas físicos que interfieren con su calidad de vida (enfermedad osteoarticular, problemas con el tamaño del cuerpo que imposibilita o interfiere gravemente con el empleo, la función familiar y la deambulaci3n).

¹³⁷ Nacional Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Am J Clin Nutr 1991;55:615-9.

Posteriormente, la mayoría de las sociedades científicas y grupos implicados en el tratamiento de la obesidad adoptaron estas recomendaciones, con pequeñas modificaciones, por lo que pueden considerarse bastante homogéneas actualmente. De modo general, partiendo de las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en su consenso del año 2000⁶, además de los criterios de IMC, los candidatos a un programa de cirugía bariátrica deben reunir las condiciones que se enumeran:

- Pacientes con $IMC \geq 40$ o ≥ 35 con comorbilidades asociadas.
- Edad comprendida entre los 18 y 60 años.
- Que la obesidad grave esté presente desde hace más de 5 años.
- Que no exista historia de alcoholismo y otras drogodependencias.
- Ausencia de enfermedad psiquiátrica grave.
- Que exista una adecuada comprensión de las alteraciones producidas por la intervención y una buena posibilidad de adhesión a la estrategia terapéutica propuesta.

Estos puntos son guías de actuación, ya que algunos pacientes no cumplen estas condiciones y en ellos puede estar indicada la cirugía.

El principal motivo de fracaso de las técnicas de cirugía bariátrica es una mala selección del paciente. La cirugía de la obesidad implica riesgos y conlleva a modificaciones muy fuertes de los hábitos alimentarios y el estilo de vida del paciente, quien, si no está preparado previa y adecuadamente, puede fracasar en su intento por adelgazar, llegando incluso al extremo de poner en peligro su vida. Por lo tanto, es fundamental para el éxito de la cirugía bariátrica una buena selección del enfermo, una buena evaluación preoperatoria multidisciplinar, una buena selección de la técnica

⁶ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc)2000;115:587-97.

quirúrgica, en función del IMC y de los hábitos dietéticos e higiénicos, y un seguimiento exhaustivo postoperatorio.

Existen más de 30 técnicas diferentes descritas a lo largo de la historia para la cirugía de la obesidad mórbida, pero es principalmente durante la última década cuando se están publicando los mejores resultados a largo plazo.

Si bien no existe una técnica bariátrica óptima, aceptada por todos los cirujanos, sí hay acuerdo en adoptar los criterios de Fobi¹³⁸ así como las dos últimas consideraciones añadidas por Baltasar et al¹³⁹, que definen una buena intervención bariátrica, que debe ser:

- a. *Segura*, con una morbilidad inferior al 10% y una mortalidad inferior al 1%.
- b. *Efectiva*, con una pérdida del sobrepeso superior al 50% en más del 75 de los pacientes.
- c. *Ser reproducible*, con resultados comparables entre distintas series.
- d. Con un *índice de revisiones* menor del 2% anual.
- e. Debe ofrecer una *buena calidad de vida*.
- f. Es necesario que provoque los *mínimos efectos secundarios*.

Si es difícil definir qué es una intervención de calidad, mucho más lo es definir los criterios de éxito. El mayor error cometido por numerosos autores es comunicar sus resultados en evaluaciones a corto plazo (menos de 2 años), comprobándose posteriormente que los éxitos iniciales se tornaron fracasos cuando las series fueron reevaluadas a 5 o 10 años. Por ello, 5 años debería ser el mínimo aceptado para cualquier valoración.

¹³⁸ Fobi MAL. The Fobi pouch operation for obesity. Booklet. Quebec: 13th Annual Meeting ASBS, 1996.

¹³⁹ Baltasar A, Bou R, Del Río J, Bengochea M, Escrivá C, Miró J, et al. Cirugía bariátrica: resultados largo plazo de la gastroplastia vertical anillada ¿Una esperanza frustrada? Cir Esp 1997;62:175-9.

En abril de 2003, Obesity Surgery¹⁴⁰ publicó las recomendaciones para una correcta expresión de la pérdida de peso. No se acepta la diferencia de peso ni el porcentaje de peso perdido como medidas del resultado de la intervención. Tan sólo se acepta el porcentaje del sobrepeso perdido (PSP) y los cambios en el IMC expresados como porcentaje de IMC perdido (%IMC) o porcentaje del exceso de IMC perdido (PEIMC).

Desde que en 1981 Halverson y Koehler¹⁴¹ clasificaron sus resultados en función del porcentaje de sobrepeso perdido, y consideraron como éxito aquellos casos en los que la pérdida era superior al 50%. Desde entonces han sido numerosos los autores que han publicado sus resultados representando con diferentes porcentajes la tasa de éxitos y fracasos. En el momento actual podría aceptarse los criterios propuestos por Baltasar et al¹³⁹ de excelentes, buenos y fracasos: excelentes si el PSP es superior al 65% y el IMC inferior a 30 kg/m²; buenos o aceptables si el PSP está entre el 50 y el 65% y el IMC, entre 30-35 kg/m², y fracasos si el PSP es inferior al 50% y el IMC, superior a 35 kg/m².

¹⁴⁰ Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg* 2003;13:159-60.

¹⁴¹ Halverson JD, Koehler RE. Gastric Bypass: analisis of weight loss and factors determining success. *Surgery* 1981;90:445-55.

¹³⁹ Baltasar A, Bou R, Del Río J, Bengochea M, Escrivá C, Miró J, et al. Cirugía bariátrica: resultados largo plazo de la gastroplastia vertical anillada ¿Una esperanza frustrada? *Cir Esp* 1997;62:175-9.

1.3.1 Técnicas quirúrgicas

La cirugía bariátrica se inicia en la década de los años 50 en Estados Unidos a raíz de los trabajos de Linner y Nelson (1954). Desde entonces son muchos los procedimientos que han ido apareciendo y que el paso del tiempo ha depurado.

Se conocen dos mecanismos quirúrgicos para combatir la obesidad: por un lado provocar una restricción de la ingesta, y por otro realizar un drástico cambio fisiológico en la absorción de los alimentos. Como consecuencia de los dos anteriores, existe un tercero, que es la combinación de ambos.

De esta manera, y desde un punto de vista descriptivo podemos decir que son tres las opciones terapéuticas básicas en el tratamiento quirúrgico de la obesidad:¹⁴²

- Operaciones malabsortivas puras.
- Operaciones restrictivas.
- Operaciones mixtas.

□ Técnicas malabsortivas puras

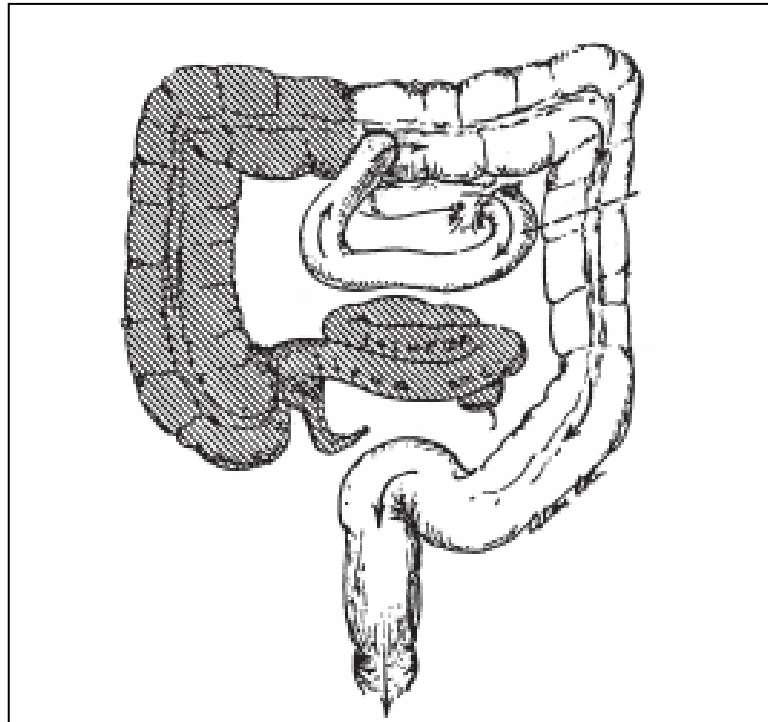
Son técnicas cuyo objetivo es limitar la absorción de los alimentos ingeridos, con lo que disminuye la cantidad de nutrientes que pasan a la circulación portal y se produce la eliminación fecal del resto. Esto se consigue mediante diferentes tipos de circuitos o by-pass en el tubo digestivo.

Fue en 1954 cuando Kremen y cols publicaron el primer caso de by-pass yeyuno-ileal. Posteriormente, Payne inició el primer programa clínico de manejo de la obesidad mórbida. La intervención quirúrgica fue catalogada como “a planned jejuno-colic shunt”, y consistió en realizar una sección del yeyuno a 38 cm del ángulo de Treitz y anastomosar su extremo proximal a la mitad del colon transversal, con lo cual se

¹⁴² Buchwald H. Overview of bariatric surgery. J Am Coll Surg 2002;194.

excluía todo el intestino delgado, el colon derecho y la mitad del colon transverso, aunque sin extirpar ningún segmento intestinal (Figura 10).¹⁴³

Figura 10. by-pass yeyuno-cólico



Los resultados reportados en 1963 consistían en una dramática pérdida de peso, pero acompañada de importantes efectos colaterales que obligaban a nuevas hospitalizaciones. Así, las alteraciones hepáticas o los trastornos electrolíticos con hipokaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia obligaban a reintervenir para deshacer el by-pass. La insuficiencia hepática con una tasa de mortalidad de hasta el 50% y las secuelas por enteritis del intestino desfuncionalizado con la aparición de hipovitaminosis, osteomalacia, poliartritis, nefritis intersticial, y otro tipo de

¹⁴³ Payne HJ, Wind LT, Commons RT. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. Am J Surg 1963;106:273-89.

complicaciones, hicieron que estas técnicas se abandonaran a comienzos de los años 80.

Actualmente los cortocircuitos intestinales puros están prácticamente en desuso como protocolos en cirugía bariátrica debido a sus graves efectos secundarios asociados.

□ **Técnicas restrictivas**

En este tipo de técnicas, el estómago se compartimenta sin desviación del alimento de la circulación intestinal normal. La reducción del volumen gástrico provoca la sensación de saciedad precoz por lo que el paciente deja de comer al poco tiempo de haber comenzado.

En 1979, Pace et al, buscando alternativas más sencillas en el campo de la cirugía bariátrica, desarrollan la primera partición gástrica horizontal.¹⁴⁴ Mediante la aplicación horizontal de una grapadora lineal en el estómago, construían un reservorio gástrico con un estoma de salida más estrecho. Los primeros resultados en cuanto a pérdida de peso eran esperanzadores, pero a medida que pasan los meses comienzan a aparecer problemas, como interrupciones de la línea de grapado o dilatación del estoma, con la consiguiente recuperación del peso perdido, y una alta tasa de obstrucciones, debida a la dilatación del reservorio gástrico en la curvatura mayor o estenosis del estoma, que acaban por desacreditar la técnica.

Poco a poco se fue abandonando esta técnica y no es hasta principio de los ochenta cuando aparecen nuevas líneas de trabajo. Es Mason quien, en 1982,¹⁴⁵ describe la técnica hasta entonces más popular de todas las empleadas con el nombre gastroplastia vertical en banda dando así un empuje definitivo a las técnicas restrictivas.

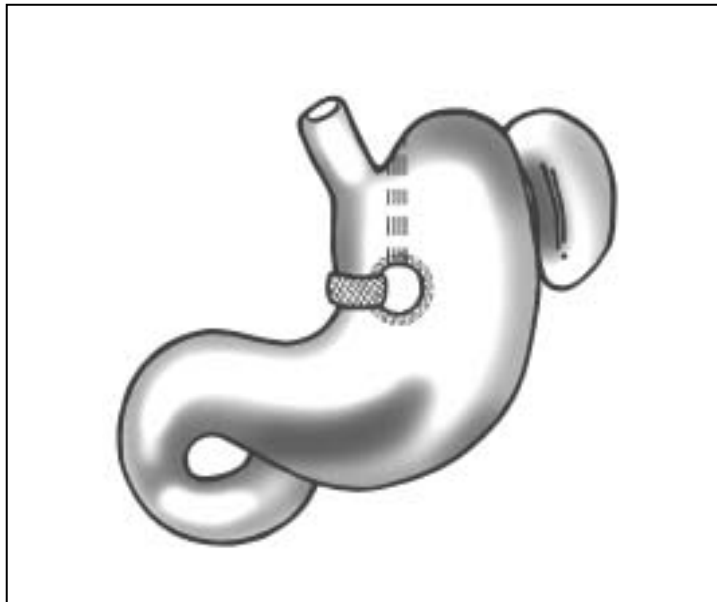
¹⁴⁴ Pujol J. Técnicas restrictivas en cirugía bariátrica. Cir Esp 2004;75:236-43.

¹⁴⁵ Mason EE. Vertical banded gastroplasty for morbid obesity. Arch Surg 1982;117:701-6.

Podemos esquematizar de una forma sencilla las diferentes técnicas restrictivas utilizadas para la cirugía bariátrica de la siguiente manera:

- Gastroplastias.(Figura 11)
- Balón intragástrico.
- Banda gástrica ajustable
- Gastrectomía tubular

Figura 11. Gastroplastia vertical



□ Técnicas mixtas

Denominadas así por sumar al componente restrictivo el malabsortivo. De esta manera se busca minimizar las complicaciones asociadas o los fracasos a cada una de las técnicas previas y obtener mejores resultados. Son técnicas con las que se consigue pérdidas de peso a largo plazo superiores y más duraderas, pero presentan mayor riesgo de provocar malnutrición proteica y otras secuelas nutricionales potencialmente graves, por lo que resulta imprescindible el seguimiento postoperatorio.

Podemos distinguir tres tipos diferentes:

- By-pass gástrico
- Cruce duodenal
- Derivación biliopancreática.

Me centraré en la descripción de la última de ellas al ser la técnica realizada en los obesos intervenidos en este estudio.

Derivación biliopancreática

La derivación, o by-pass biliopancreático, publicado en primer lugar por el profesor Nicola Scopinaro en Génova, en 1979¹⁴⁶, trata de retrasar lo más posible el contacto de los alimentos ingeridos con la secreción biliar y pancreática, de forma que se dificulte la absorción de grasas y almidón.¹⁴⁷

Esta cirugía se considera dentro de los procedimientos mixtos con un componente restrictivo y otro malabsortivo. El primero de ellos es la restricción gástrica que consiste en realizar una gastrectomía subtotal del 75% de estómago, con cierre duodenal a 2cm del píloro, quedando una capacidad gástrica de 300 a 500cc suficiente para una comida mediana y es importante en la primera etapa postoperatoria pues contribuye a la pérdida de peso evitando ingesta calórica¹⁴⁸.

La segunda parte de la cirugía es la modificación malabsortiva propiamente dicha. Se identifica el ileon terminal a nivel de la válvula íleo-cecal, se mide en dirección proximal primero 50 cm, luego 200cm, procediendo al corte intestinal, el segmento distal de 250 cm de ileon es lo que se lleva hacia el estómago y se realiza una

¹⁴⁶ Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D, Bonalumi U, Lombezzì R, Friedman D, et al. The biliopancreatic bypass for functional surgical treatment of obesity. *Minerva Med* 1979;70:3537-47.

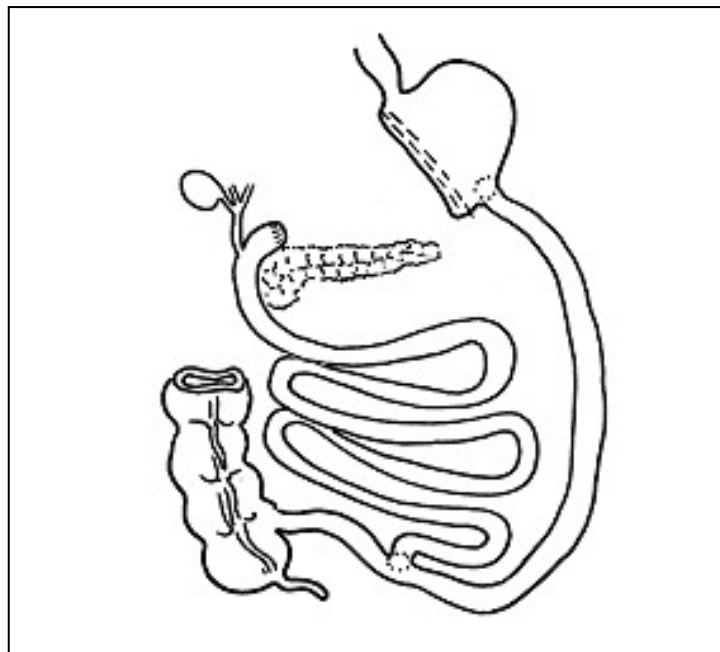
¹⁴⁷ Scopinaro N, Marionari G, Camerini G, Protolesi F, Papadia F, Murelli F, et al. Energy and nitrogen absorption alter Biliopancreatic Diversión. *Obes Surg* 2000;10:436-41.

¹⁴⁸ Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Gianetta E, Traversa E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversión. *World J Surg* 1998;22:936-46.

anastomosis gastro-ileal conformando un asa intestinal denominada asa alimentaria. El intestino proximal se lleva hacia los últimos 50 cm de ileon y se procede a la anastomosis yeyuno-ileal conformando el asa bilio-pancreática, pues ésta lleva la bilis y jugo pancreático al íleon terminal. A la unión de las asas alimentaria y bilio-pancreática hasta la válvula ileo-cecal se denomina asa común o canal común, que mide 50 cm y es la base del procedimiento de Scopinaro, donde la bilis y jugo pancreático se unen al contenido del asa alimentaria, modificándose de esta manera la absorción de nutrientes (figura 12).

La ventaja de este procedimiento es que tiene una flexibilidad tal que se pueden modificar las longitudes de las asas alimentaria y biliar, dependiendo de las características de cada paciente.

Figura 12 Derivación biliopancreática



La única función del asa bilipancreática es la de transportar jugos digestivos hasta la unión con el ileon en el asa común. Toda la superficie de la mucosa absortiva yeyunal es bypaseada, por lo que no interviene en fenómenos absortivos.

El asa alimentaria es la que se encarga de la absorción de nutrientes esenciales elementales como aminoácidos y glucosa, sin necesidad de jugos digestivos, y por otro lado, la saliva y jugo gástrico pueden digerir en parte proteínas y carbohidratos.¹⁴⁹ La longitud de esta asa determina la pérdida de peso y la absorción de proteínas.

Hay que tener en cuenta que tanto en el asa alimentaria como en el canal común se producen fenómenos de adaptación intestinal, tanto *anatómicos*, como es el alargamiento, dilatación y aumento de las válvulas conniventes e hiperplasia vellosa, así como *funcionales*, al disminuir el tránsito intestinal mediado por hormonas. El canal corto determina la esteatorrea típica de estos pacientes, y es el segmento donde aparecen las complicaciones nutricionales como excesiva pérdida de calcio, hierro, proteínas y vitaminas liposolubles.

Mediante esta técnica se consiguen resultados excelentes¹⁵⁰ con reducciones del exceso de peso inicial de hasta el 75%. No solo eso, sino que la persistencia en el tiempo de la pérdida de peso está demostrada en el seguimiento de más de 20 años en la serie de Scopinaro.^{148,151} Sin embargo hay que vigilar la aparición de efectos adversos, secundarios a la alteración del proceso digestivo.

La anemia tiene una incidencia global del 35%¹⁵¹ y suele deberse a ferropenia secundaria a sangrado crónico, en ocasiones es megaloblástica por déficit de ácido

¹⁴⁹ Anthony GJ, Lord RV, DeMeester T, Crokes PF. The Duodenal Switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003;238:618-28.

¹⁵⁰ Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Traversa E, Papadia F, Camerini G. Biliopancreatic diversion: two decades of experience. En: Deitel M y Cowan GSM, editores. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto: FD-Communications; 2000. p. 227-58.

¹⁴⁸ Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Gianetta E, Traversa E, Friedman D, Camerini G. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998;22:936-46.

¹⁵¹ Scopinaro N, Gianetta A, Adami GF, Friedman D, Traversa E, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgey* 1996;119:261-8.

fólico y más raramente por déficit de vitamina B12. La suplementación periódica con el factor deficitario reduce la incidencia a menos del 5%.

La malnutrición proteica es la complicación más grave, pero no exclusiva de las cirugías malabsortivas. Actualmente presentan un índice bajo de aparición en los artículos publicados, variando del 2 al 7%.^{150,152,153} Scopinaro¹⁵⁰ la define como albuminemia, anemia, edema, astenia y alopecia, situación que requeriría nutrición parenteral durante 2 semanas. Actualmente esto es poco frecuente pues, afortunadamente, con las terapias modernas nutricionales, los suplementos vitamínicos y, sobre todo, con el control a largo plazo, se restituiría rápidamente cualquier deficiencia¹⁵². La desnutrición proteica ocurre principalmente durante el primer año tras la realización de la cirugía. Cuando persiste tras este primer año, se debe a una excesiva eficacia de la técnica malabsortiva, y puede ser necesario revertir el procedimiento.

También son frecuentes los déficit vitamínicos, principalmente de vitaminas liposolubles y de algunos minerales y oligoelementos. La absorción de las vitaminas liposolubles (A,D,K,E) se encuentra estrechamente ligada al metabolismo de los lípidos. Requieren la formación de micelas para facilitar su absorción. La cirugía malabsortiva, al promover la pérdida selectiva de grasas, pierde selectivamente estas proteínas. La vitamina D es la principal del grupo, pues es la que más alteraciones produciría con este tipo de cirugía. Su depleción en el adulto se asocia a osteomalacia, que se caracteriza por un defecto en la mineralización ósea, aumentando la proporción de tejido osteoide. Un control y seguimiento postoperatorio adecuado con suplementos sería la conducta a seguir con todos los pacientes sometidos a derivación biliopancreática.

¹⁵² Faintuch J, Matsuda M, Cruz M, Silva M, Teivelis M, Garrido A, et al. Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures. *Obes Surg* 2004;14:175-81.

¹⁵³ Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K, Mead N, Nikiforidis G. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after Biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2002;12:551-8.

La absorción de calcio se modifica también con este procedimiento quirúrgico. Scopinaro observa un 6% de dolor óseo relacionado con la osteoporosis entre los dos y cinco años de la cirugía, que se revierte rápidamente con calcio oral¹⁴⁸.

La mortalidad perioperatoria se sitúa entre el 0 y el 1,9%. El tromboembolismo pulmonar y la dehiscencia anastomótica son los principales responsables de ésta¹⁵⁴.

Un estudio reciente¹⁵⁵ compara a pacientes obesos intervenidos mediante dos técnicas mixtas: el by-pass gástrico y la derivación biliopancreática, llegando a las conclusiones de que, aunque ambas técnicas se pueden considerar seguras y efectivas cuando se ofrecen a estos pacientes, la pérdida de peso es considerablemente mayor en pacientes intervenidos mediante derivación biliopancreática, al igual que la resolución de comorbilidades como la diabetes y la hipercolesterolemia.

Aunque se sigue mejorando, no hay un procedimiento quirúrgico estándar o único para el manejo de la obesidad mórbida y, probablemente, investigaciones futuras llevarán a modificaciones en los procedimientos actuales así como hacia nuevos desarrollos quirúrgicos.

Con los avances adquiridos en los últimos años, la conferencia de consenso de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica del 2004 enumera las siguientes recomendaciones:¹⁵⁶

¹⁴⁸ Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Gianetta E, Traversa E, Friedman D, Camerini G. Biliopancreatic diversion. World J Surg 1998;22:936-46.

¹⁵⁴ Díez I, Martínez C. Cirugía de la obesidad mórbida: medicina basada en la evidencia. Cir Esp 2003;74:185-92.

¹⁵⁵ Skroubis G, Anesidis S, Kehagias I, Mead N, Vgenas K, Kalfarentzos F. Roux-en-Y gastric bypass versus a variant of biliopancreatic diversion in a non-superobese population: prospective comparison of the efficacy and the incidence of metabolic deficiencies. Obes Surg 2006;16:488-95.

¹⁵⁶ Buchwald H. 2004 ASBS Consensus Conference. Consensus Conference Statement. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients health professionals, and third-party payers. J Am Coll Surg 2005;200:593-604.

1. Un equipo multidisciplinario que incluya un cirujano, un anestesista, un dietista, un enfermero y personal administrativo experimentado. Otras especialidades médicas como cardiología, neumología, psicología y psiquiatría deberían apoyar a este equipo.
2. Los candidatos a cirugía deben haber intentado previamente perder peso mediante procedimientos conservadores (dieta, consejos nutricionales).
3. Los pacientes deberían ser evaluados previamente a la intervención por diferentes subespecialistas (cardiólogos, psicólogos...).
4. Los procedimientos quirúrgicos recomendados incluyen: 1. by-pass gástrico con derivación en Y Roux; 2. banda gástrica ajustable por laparoscopia; 3. gastroplastia vertical anillada; 4. derivación biliopancreática, así como cruce duodenal.
5. El equipo quirúrgico debería estar receptivo a cambios en conceptos y procedimientos seleccionados para la intervención, así como a nuevos desarrollos en cuanto a técnicas quirúrgicas.
6. El tratamiento estándar en cirugía bariátrica incluye tanto la cirugía abierta como la laparoscopia.
7. Se debería obtener experiencia adicional extendiendo los beneficios de la cirugía bariátrica a los adolescentes bajo condiciones cuidadosamente definidas por un equipo multidisciplinario.
8. Se debería considerar extender los beneficios de la cirugía bariátrica a pacientes con obesidad clase I (IMC 30-34,9 kg/m²), que podrían curarse o mejorar sustancialmente su pérdida de peso. Esta consideración requiere más datos que valoren riesgos y beneficios a largo plazo.

9. Debido a que la cirugía puede ser coste-efectiva en menos de 4 años, en comparación con el tratamiento no quirúrgico, se deben indicar exámenes críticos de coste-beneficio.
10. Desarrollar la investigación clínica, los análisis básicos y la educación en el campo de la obesidad está fuertemente recomendado.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como se ha comentado anteriormente la obesidad es la condición más frecuentemente asociada con el hígado graso no alcohólico. Así, al menos teóricamente, el control de la obesidad con pérdida de peso debería seguirse de la mejoría de este tipo de lesiones hepáticas.^{157,158}

Hoy sabemos que una pérdida de al menos un 10% del peso se asocia con una mejoría de las cifras de transaminasas. Datos publicados recientemente sugieren que la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica induce una mejoría en las lesiones histológicas hepáticas asociadas con la obesidad.¹⁵⁹ Sin embargo, no se han llevado a cabo suficientes estudios con seguimiento histológico.

Por otra parte, una pérdida de peso muy rápida puede dar lugar a un incremento de la inflamación portal y la fibrosis.^{160,161,162} La cirugía bariátrica produce una significativa pérdida de peso, sin embargo algunas técnicas quirúrgicas como es el bypass yeyunoileal originan una malabsorción que, junto con el aislamiento de un segmento intestinal, pueden dar lugar a cambios metabólicos e inmunes que ocasionen daño hepático progresivo y fallo hepático en algunos casos.

Parece pues necesaria la realización de estudios que evalúen el impacto de la pérdida de peso con cirugía bariátrica en las lesiones hepáticas asociadas a la obesidad.

¹⁵⁷ John G, Swan N, Simon Biron, Frederic-Simon H, Stefane L, Simon M, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.

¹⁵⁸ John BD, Prithi SB, Norman SH, Paul EO. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.

¹⁵⁹ Sherene S, Anna P, Scott F, Krista L, Chris W, Stephen G, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing non-alcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obesity surgery* 2004;14:54-9.

¹⁶⁰ Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;87:775-9.

¹⁶¹ Silverman EM, Sapala JA Appelman HD. Regresión of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995;104:23-31.

¹⁶² MarubbioAT, Bruchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976;66:684-91.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio son:

PRINCIPAL:

- Evaluar el impacto de la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica en las lesiones histológicas hepáticas asociadas al paciente obeso.

SECUNDARIOS:

- Describir el grado de lesión hepática desde el punto de vista histológico en pacientes con obesidad mórbida subsidiarios de cirugía bariátrica en nuestro Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería.
- Identificar variables clínico-analíticas que se asocien con parámetros histológicos hepáticos de progresión en los mismos pacientes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Muestra

Para la realización de nuestro estudio incluimos a pacientes que han sido intervenidos en nuestro centro por la unidad de cirugía bariátrica a los que se les ha practicado una derivación biliopancreática y toma de biopsia hepática.

Las indicaciones quirúrgicas para la obesidad mórbida, según el National Institute of Health de Estados Unidos, han sido descritas en la introducción.

Desde el año 2001, nuestro centro ha sido homologado para poder efectuar cirugía bariátrica; recientemente, en junio de 2004, se nos confirmó como uno de los siete equipos autorizados a nivel autonómico andaluz dentro de la sanidad pública para desarrollar el programa de cirugía bariátrica. Así, los criterios de aceptación de pacientes en el programa de cirugía bariátrica en nuestro Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Torrecárdenas de Almería son:

- Pacientes con IMC mayor o igual a 40Kg/m^2 .
- Aceptable riesgo quirúrgico.
- Edad entre 18 y 60 años.
- Obesidad mantenida durante más de 5 años.
- Fracaso de otros tratamientos.
- Seguridad en la cooperación del paciente a largo plazo.
- Consentimiento informado y asunción del riesgo quirúrgico.

Las contraindicaciones de cirugía bariátrica en nuestro servicio son las siguientes:

- Alteraciones psiquiátricas: psicóticas (esquizofrenia, alteraciones de la personalidad y del comportamiento alimentario), depresiones graves no tratadas y tendencias suicidas.
- Patología suprarrenal o tiroidea que pueda ser causa de la obesidad.
- Incontrolada adicción a alcohol o drogas.
- Oposición importante de la familia a la intervención.
- Expectativas poco realistas de los resultados de la intervención.
- Predicción de que el paciente no cumplirá los requerimientos de suplementos de vitaminas y minerales, o que no seguirá un riguroso control en el seguimiento.
- El reflujo gastroesofágico y alteraciones motoras del esófago.

Los **criterios de inclusión de nuestro estudio** son:

- Edad entre 18 y 60 años.
- Obesidad mórbida que cumpla criterios locales de cirugía bariátrica.
- Firmar consentimiento informado para participar en estudio.

Se excluirán de nuestro estudio pacientes con alguna de estas características:

- Historia de consumo de alcohol superior a 200 gr/semana.
- Serología positiva a VHB y VHC
- Consumo de medicamentos hepatotóxicos.
- Historia o hallazgos de otra enfermedad hepática

4.2 Diseño del estudio

Variables estudiadas en los pacientes

Los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión serán incluidos en el estudio. En el estudio se recogerán las siguientes variables clínicas:

- Historia de diabetes mellitus
- Peso
- Talla
- IMC
- Índice cintura cadera
- Tensión arterial

Como variables analíticas:

- Hemograma
- Estudio de coagulación
- Bioquímica (Glucosa, urea, creatinina, iones)
- Test de estudio hepático (GOT, GPT, coeficiente GOT/GPT, GGT, Fosfatasa Alcalina, bilirrubina)
- Serología VHB y VHC

Durante la cirugía se procederá a la obtención de la biopsia hepática índice, siguiendo el protocolo habitual de cirugía bariátrica de nuestro centro.

A los dieciocho meses de la cirugía se repetirán las evaluaciones clínicas y analíticas. Además, entre los doce y veinticuatro meses tras la cirugía, se realizará una segunda biopsia hepática, en este caso percutánea con control ecográfico, con la ayuda del servicio de radiología. Los pacientes que presenten eventración en la

cicatriz de laparotomía de la primera intervención serán intervenidos, aprovechando en este caso esta segunda operación para obtener la biopsia hepática.

El diagnóstico de diabetes tipo II está basado en los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA).¹⁶³

El diagnóstico de síndrome metabólico se basa en la presencia de tres o más de las siguientes cinco condiciones:¹⁶⁴

1. Circunferencia de la cintura superior a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.
2. Concentración de triglicéridos en suero igual o superior a 150 mg/dl.
3. Niveles de colesterol HDL menores a 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres.
4. Niveles de glucosa en plasma superior a 110 mg/dl.
5. Cifras de tensión arterial iguales o superiores a 130mmHg/85mmHg

¹⁶³ Colman P, Thomas D, Zimmet P, Welborne T, Garcia P, Moore M. New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *Med J Australia* 1999;170:375-8.

¹⁶⁴ Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.

4.3 Evaluación histológica

Las biopsias hepáticas serán evaluadas por anatomopatólogos de nuestro centro basándose en las características histológicas que se muestran en la tabla 14. Esta puntuación histológica es muy similar a la recientemente presentada en el sistema de puntuación histológica para HGNA y EHNA.¹⁶⁵ Finalmente, todas las biopsias serán graduadas y estadiadas para EHNA, de acuerdo al sistema propuesto por la American Association for the Study of Liver Diseases (Septiembre 2002)⁶⁵ y se presentan en la tabla 15.

¹⁶⁵ Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta ML, Behling C, Conostos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histologic scoring system for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:233.

⁶⁵ Neuschwander-Tetri BA, Candwell SH, Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.

Tabla14. Características histológicas de las lesiones hepáticas

Esteatosis	
0	< 5% del parénquima
1	5%-25% del parénquima
2	25%-50% del parénquima
3	50%-75% del parénquima
4	> 75% del parénquima
Daño celular (Cuerpos de Mallory)	
0	No cuerpos de Mallory
1	Menos de dos en 10 a 20 x campo
2	Más de dos en 10 a 20 x campo
Daño celular (Degeneración balónica)	
0	Ninguna
1	Limitada a zona 3 y Distorsión < 50% de lóbulos
2	Cambios más extensos
Inflamación lobular	
0	No inflamación
1	Escasa inflamación zona 3 (< un foco por lóbulo)
2	Inflamación media zona 3 (1-2 focos por lóbulo)
3	Notable inflamación zona 3 (3-4 focos por lóbulo)
4	Inflamación severa zona 3 (>4 focos por lóbulo)
Distorsión de inflamación portal	
0	No inflamación portal
1	< 25% de tractos portales
2	Entre 25%-50% de tractos
3	Entre 50%-75% de tractos
4	> 75% de tractos
Intensidad de la inflamación portal	
0	Tejido conectivo normal
1	Fibrosis limitada a zona perivenular y pericelular
2	Fibrosis perivenular y pericelular confinada a zona 2 y 3
3	Fibrosis extensa o puentes con Distorsión
4	Cirrosis
Fibrosis portal	
0	Ninguna
1	<25%
2	25-50%
3	50-75%
4	>75%

Tabla 15. Criterios de estadiaje de EHNA

GRADO	
Grado1, leve	Esteatosis entre el 33-66%. Algunos hepatocitos balonizados (zona 3), leve inflamación lobular con o sin inflamación portal.
Grado2, moderada	Esteatosis. Hepatocitos balonizados en zona 3. inflamación lobular con polimorfonucleares en asociación con hepatocitos balonizados, fibrosis pericelular, o ambos, con o sin inflamación crónica leve. Ninguna, leve o moderada inflamación portal.
Grado 3, severa	Esteatosis: generalmente >66%. Marcados hepatocitos balonizados en zona 3. Dispersa inflamación aguda y crónica lobular junto con leve o moderada inflamación portal.
ESTADÍO	
1	Fibrosis perivenular y pericelular limitada a zona 3
2	Estadio 1 más fibrosis portal focal o extensa
3	Fibrosis en puentes, focal o extensa
4	Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal residual

4.4 Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica utilizada en nuestro estudio consiste en una derivación o bypass biliopancreático, considerado como técnica mixta restrictiva-malabsortiva.

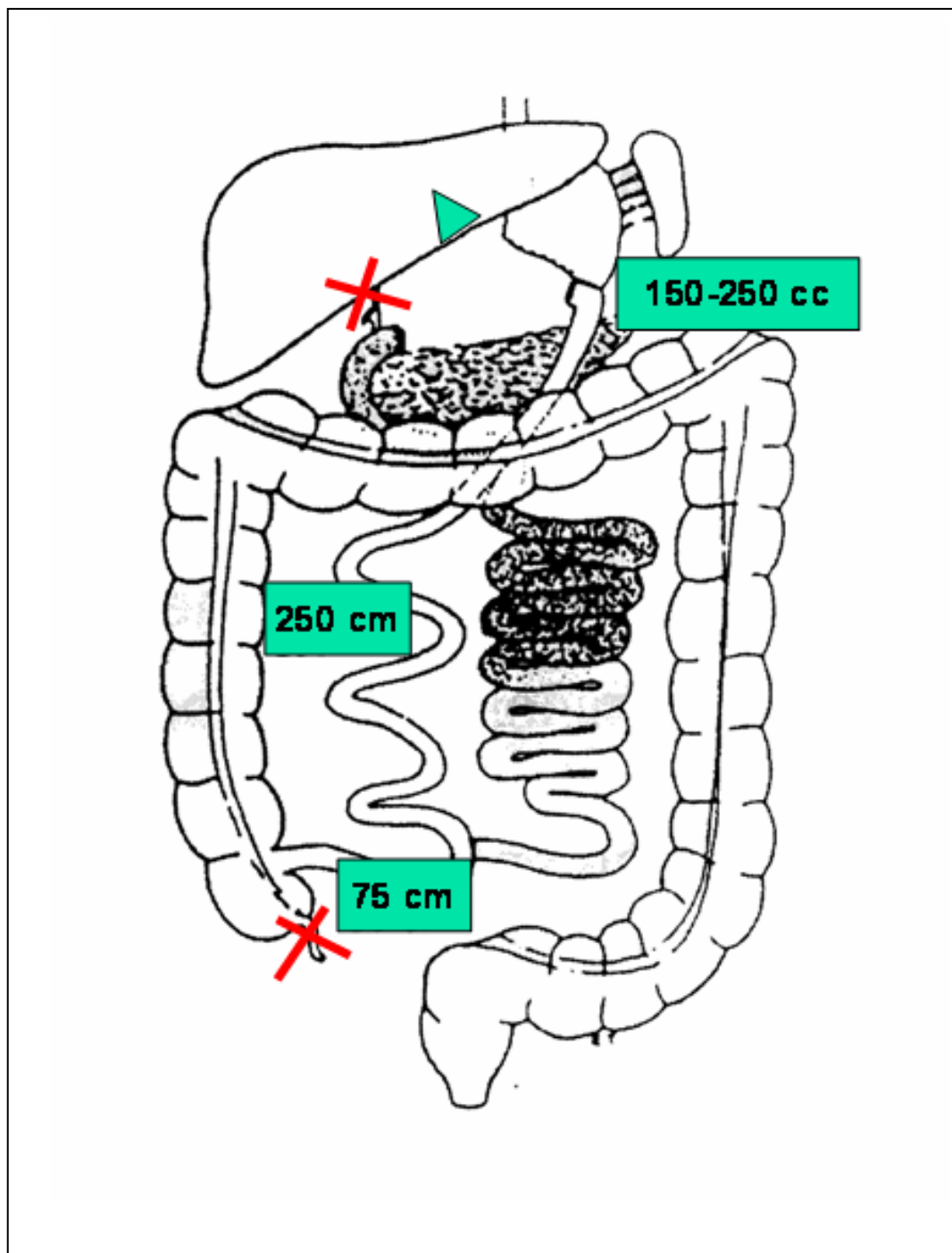
Esta intervención fue descrita por el Dr. N. Scopinaro¹⁴⁶ en 1976, y en ella se extirpa parte del tamaño del estómago, la vesícula, el apéndice y se hace un cortocircuito intestinal.

La derivación biliopancreática se lleva a cabo a través de una incisión subcostal bilateral para luego realizar una gastrectomía subtotal, dejando un remanente gástrico de 150-250 ml. Se lleva a cabo la sección transversal del íleon en un punto localizado a 250 cm en sentido proximal a la válvula ileocecal. El asa ileal distal se anastomosa al saco gástrico. El asa biliopancreática o proximal se une mediante anastomosis terminolateral con el íleon distal a 75cm en sentido proximal a la válvula ileocecal. Esto genera un conducto común de 75 cm entre las dos ramas.

Se suma a la técnica descrita la extirpación del apéndice cecal, una colecistectomía y la biopsia hepática, tal y como muestra el siguiente esquema.

¹⁴⁶ Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Lombezzi R, Friedman D, et al. The bilio-pancreatic bypass for functional surgical treatment of obesity. *Minerva Med* 1979;70:3537-47.

Figura 13. Derivación biliopancreática con longitudes y capacidades adaptadas en el Servicio de Cirugía del Hospital Torrecárdenas



4.5 Análisis estadístico

Los cálculos se efectuaron mediante el programa estadístico SPSS.12.0

En primer lugar, se efectuó un análisis univariante de los datos obtenidos, consistente en el cálculo de la media y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas, y de los porcentajes para las variables cualitativas.

La puntuación y características histológicas serán tratadas como variables categóricas ordinales.

En segundo lugar, para el análisis bivariante y para la comparación de medias de variables cuantitativas normales, se aplicó el test de la t de Student. En aquellas variables que no seguían una distribución normal se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado.

Asi mismo se utilizó la OR (odds ratio) con intervalos de confianza al 95% junto a la chi cuadrado asociada para el calculo de la significación ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Desde el año 2001 se han intervenido un total de 78 pacientes a los que se ha realizado una derivación biliopancreática mediante la técnica de Scopinaro.

Dos de esos pacientes han sido excluidos por no haberse obtenido biopsia hepática durante el momento de la intervención.

Los resultados del estudio, dado que únicamente se ha podido realizar la segunda biopsia hepática en 39 de los 76 sujetos del estudio, han sido divididos en dos partes para su mejor comprensión: La primera comprende el análisis descriptivo del total de pacientes intervenidos (variables clínicas, analíticas e histológicas), así como el análisis comparativo entre los sujetos con y sin esteatohepatitis no alcohólica, con o sin esteatosis, inflamación y fibrosis. La segunda parte analiza la evolución de las diferentes variables clínicas, analíticas y fundamentalmente histológicas, tras 12-24 meses de seguimiento.

5.1 RESULTADOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS E HISTOLÓGICOS EN EL MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN

5.1.1 Análisis descriptivo

De los 76 pacientes que fueron incluidos (tabla 16), 61 (80%) eran mujeres mientras que tan sólo 15 (20%) eran hombres. La edad media del grupo fue de 38 ± 9 años. El peso promedio fue $136 \pm 26,6$ Kg, y la talla $1,62 \pm 0,08$ cm. En cuanto al índice de masa corporal promedio, resultó $51,3 \pm 8,3$ Kg/m² (rango 37,5- 80,4 Kg/m²).

Clasificando a los sujetos según el IMC, encontramos que 37 (48,7%) presentaban obesidad tipo III y 39 (51,3%) obesidad tipo IV (figura 14). Los valores de

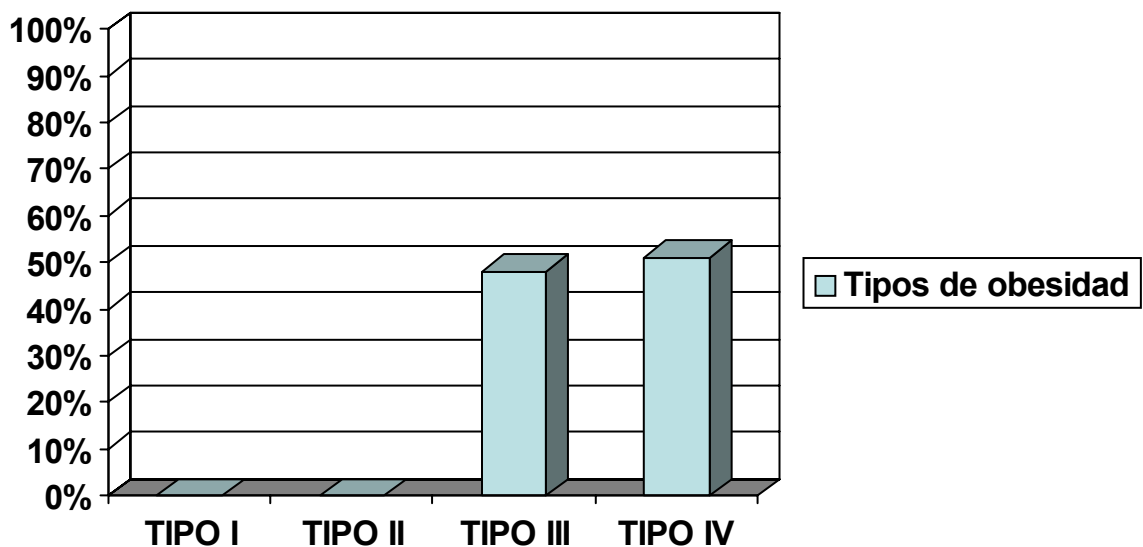
cintura entre los pacientes de la muestra fueron de $131,6 \pm 15,3$ cm, los de cadera fueron de $147,2 \pm 16,1$ cm y el índice cintura-cadera promedio fue de $0,88 \pm 0,07$.

Tabla 16. Variables antropométricas en pacientes obesos intervenidos

VARIABLES	MEDIAS Y %
N	76
Sexo femenino	61 (80,3%)
Edad (años)	$38,75 \pm 9,10$
Peso (Kg)	$136 \pm 26,66$
Talla (m)	$1,62 \pm 0,08$
IMC (Kg/m^2)	$51,37 \pm 8,32$
Cintura (cm)	$131,64 \pm 15,28$
Cadera (cm)	$147,24 \pm 16,09$
Índice cintura/cadera	$0,88 \pm 0,07$

IMC: Índice de masa corporal

Figura 14. Tipos de obesidad



Si dividimos la muestra por sexos (Tabla 17), observamos cómo el peso promedio en los varones era de $163,5 \pm 27,7$ Kg y el las mujeres de $129,2 \pm 21,7$ Kg ($p < 0,001$). La talla en varones resultó ser $1,73 \pm 0,7$ m y en las mujeres de $1,6 \pm 0,06$ m ($p < 0,001$). El IMC en varones ($53,69 \pm 8,9$ Kg/cm²) era superior al de las mujeres ($50,8 \pm 8,1$ Kg/cm²) ($p = 0,231$).

Tabla 17. Distribución de obesidad por sexo

SEXO	Peso (cm)	Talla (m)	IMC (Kg/m²)
MUJERES	$129,2 \pm 21,7$	$1,60 \pm 0,06$	$50,80 \pm 8,1$
VARONES	$163,5 \pm 27,7$	$1,73 \pm 0,7$	$53,69 \pm 8,9$
Valor p	$< 0,001$	$< 0,001$	0,231

Enfermedades asociadas

Entre los 76 pacientes, 37 (48%) presentaban hipertensión, 26 (34%) diabetes mellitas y 42 (55%) síndrome de apnea obstructiva del sueño (figura 15 y tabla 18). Treinta y cinco de ellos (46%) presentaban hipercolesterolemia y 24 (21,5%) hipertrigliceridemia. El síndrome metabólico estaba presente en 22 (28,9%).

Tabla 18 Enfermedades asociadas en pacientes obesos intervenidos

DM	26 (34,2%)
HTA	37 (48,7%)
SAOS	42 (55,3%)
Síndrome X	22 (28,9%)

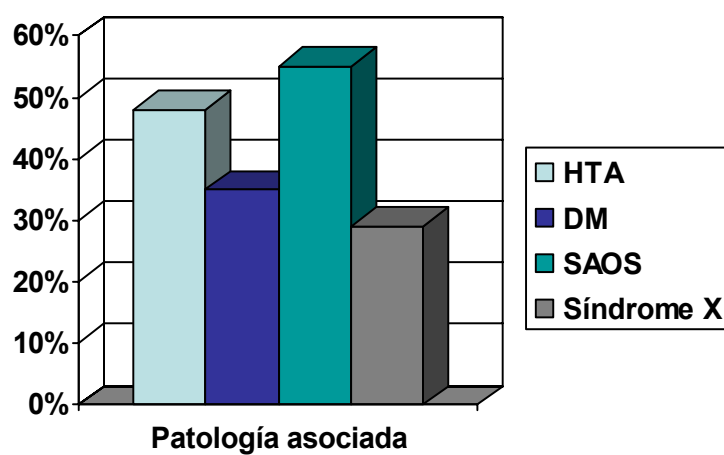
DM: Diabetes mellitas

HTA: Hipertensión arterial

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Síndrome X: Síndrome metabólico

Figura 15. Patología asociada en pacientes obesos intervenidos



DM: Diabetes mellitas

HTA: Hipertensión arterial

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Síndrome X: Síndrome metabólico

VARIABLES ANALÍTICAS

La cifra media de GOT fue de $27,77 \pm 19,48$; de GPT, $36,78 \pm 27,24$; y de GGT, $35,79 \pm 29,03$ (tabla 19). La mayor parte de los pacientes presentaba valores normales de transaminasas; tan solo 10 tenían cifras elevadas de GOT (> 38), 21, cifras elevadas de GPT (> 40) y 9, cifras elevadas de GGT (>61). La totalidad de los pacientes presentaba valores normales de FA (40-129). Con respecto a los niveles de colesterol y triglicéridos, los valores medios de colesterol eran de $201,27 \pm 50,19$ mg/dl y los de triglicéridos de $166,13 \pm 142,84$ mg/dl. La cifra media de bilirrubina fue $0,45 \pm 0,14$, estando en la totalidad de los sujetos dentro de los valores normales.

Tabla 19. variables analíticas en pacientes obesos intervenidos

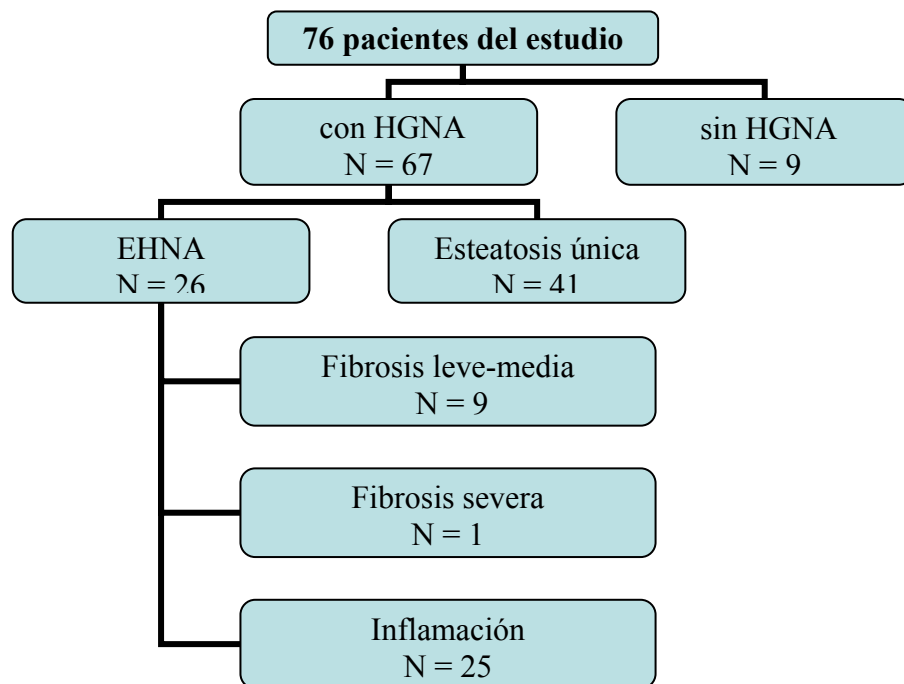
VARIABLES	Medias
GOT	$27,77 \pm 19,48$
GPT	$36,78 \pm 27,24$
GOT/GPT	$0,84 \pm 0,37$
GGT	$35,79 \pm 29,03$
FA	$75,55 \pm 17,93$
Colesterol	$201,27 \pm 50,19$
Triglicéridos	$166,13 \pm 142,84$
Bilirrubina total	$0,45 \pm 0,14$

GOT: Asparto aminotransferasa
GPT: Alanina aminotransferasa
GGT: Gamma glutamiltransferasa
FA: Fosfatasa alcalina

Hallazgos histológicos

De los 76 pacientes del estudio (figura 16), 67 (88,1%) presentaban hígado graso no alcohólico, y tan sólo 9 (11,9%) mostraban una histología normal hepática. Entre los que presentaban hígado graso no alcohólico, 26 (38,8%) tenían esteatohepatitis no alcohólica, mientras que los 41 (61,2%) restantes presentaban esteatosis hepática como único hallazgo histológico.

Figura 16. Distribución de pacientes obesos según hallazgos histológicos



HGNA: Hígado graso no alcohólico
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

Tabla 20. Distribución de la esteatosis hepática en pacientes obesos intervenidos

	N	%
Esteatosis única	41	61,2
Esteatosis < 5%	5	12,2
Esteatosis 5-25%	15	36,6
Esteatosis 25-75%	16	39
Esteatosis > 75%	5	12,2

Entre los 41 pacientes con esteatosis hepática (tabla 20), 5 presentaban esteatosis inferior al 5%; 15, entre el 5-25%; 16, entre 25-75%; y 5, por encima del 75%. De los sujetos con esteatohepatitis no alcohólica (tabla 21), 22 (84,6%) presentaban inflamación tipo 1; y 3 (11,5%), inflamación tipo 2. 6 (23%) tenían fibrosis grado 1; 3 (11,5%), fibrosis grado 2; y 1 (3,8%), fibrosis grado 3. Ninguno de nuestros pacientes tenían cirrosis.

Tabla 21. Distribución de la esteatohepatitis entre pacientes obesos intervenidos

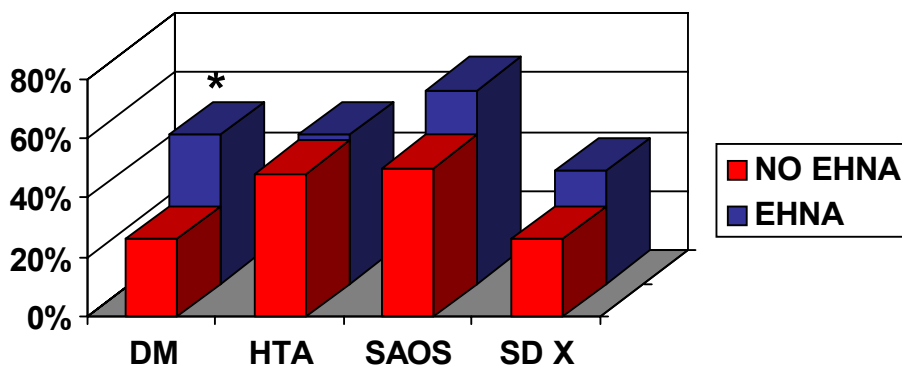
	N	%
Esteatohepatitis	26	38,8
Inflamación grado 1	22	84,6
Inflamación grado 2	3	11,5
Fibrosis grado 1	6	23
Fibrosis grado 2	3	11,5
Fibrosis grado 3	1	3,8
Cirrosis	0	0

5.1.2 Comparación entre pacientes con y sin esteatohepatitis no alcohólica

VARIABLES CLINICAS

Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica fueron comparados con aquellos que no presentaban dicha entidad (tabla 22). Un 26 % de los sujetos sin esteatohepatitis no alcohólica (n = 13) eran diabéticos en comparación con el 50% (n = 13) de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica ($p < 0,05$) (figura 17). En cuanto al resto de patología asociada (hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño), su incidencia fue claramente superior en los pacientes con EHNA, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Así, la DM fue la única variable clínica que se asoció a la EHNA.

Figura 17. Patología asociada en pacientes con EHNA y sin EHNA



DM: Diabetes mellitas; HTA: Hipertensión arterial; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; SD X: Síndrome metabólico; EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Tabla 22. Comparación entre pacientes con y sin EHNA. Variables clínicas

VARIABLES	No EHNA	EHNA	P valor
N	50	26	
Edad	38,5 ± 9,4	39,2 ± 8,5	0,74
Varones	11 (22%)	4 (15,4%)	0,492
Peso	140 ± 27,8	128,4 ± 22,9	0,072
Talla	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,502
IMC	52,5 ± 8,6	49,1 ± 7,2	0,082
Cintura	134 ± 14,5	127,3 ± 15,9	0,083
Cadera	149 ± 15,6	143,9 ± 16,7	0,226
Indice Cint/Cade	0,89 ± 0,07	0,87 ± 0,05	0,307
DM	13 (26%)	13 (50%)	0,036 *
HTA	24 (48%)	13 (50%)	0,869
SAOS	24 (48%)	18 (69,2%)	0,077
Síndrome X	12 (24%)	10 (38,5%)	0,187

IMC: índice de masa corporal; DM: Diabetes mellitas; HTA: Hipertensión arterial; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; Síndrome X: Síndrome metabólico; EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; *:Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

VARIABLES ANALITICAS

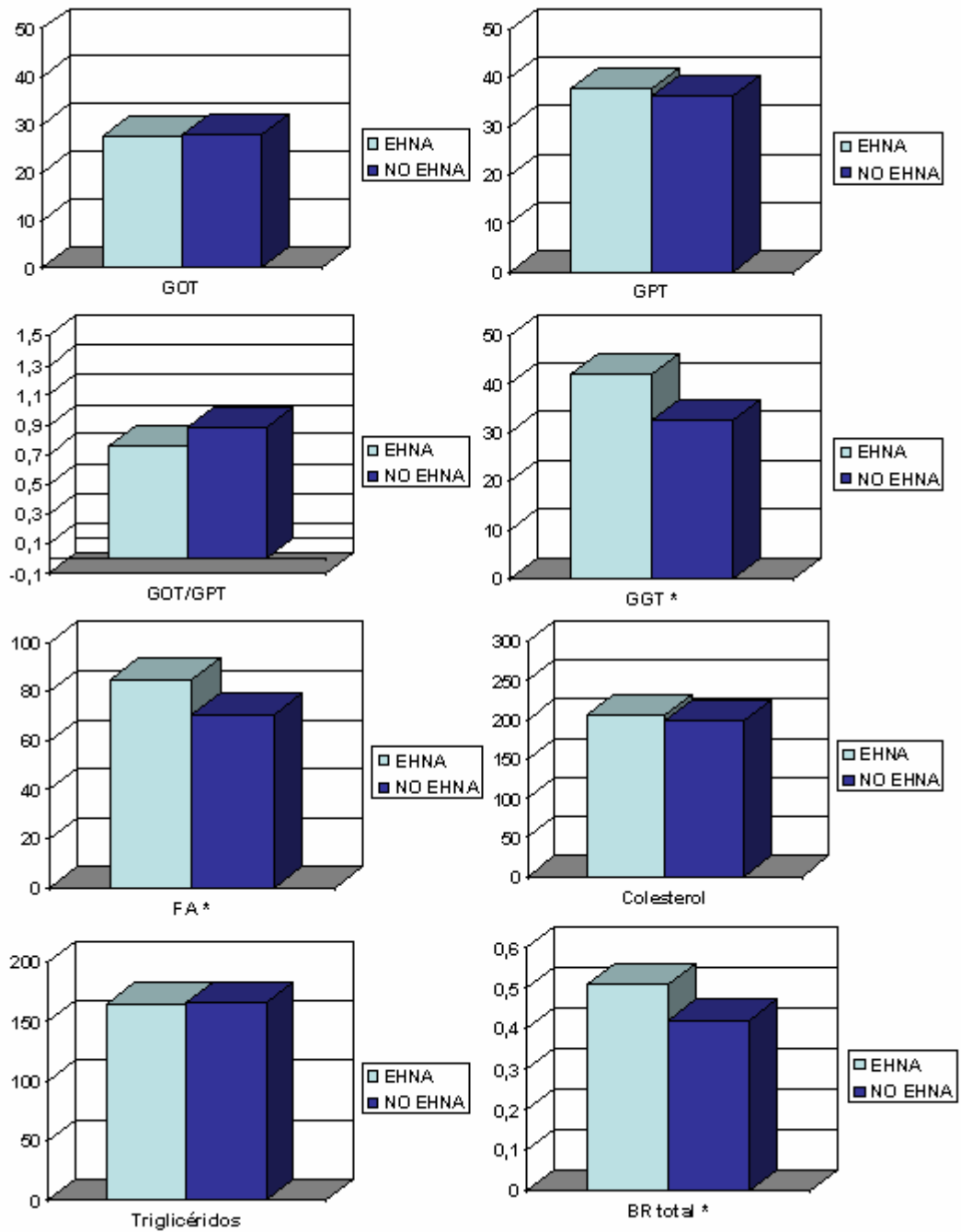
Las únicas variables analíticas diferentes en ambos grupos, pacientes con esteatohepatitis no alcohólica o sin EHNA, fueron la GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total (tabla 23), aunque las cifras de estas dos últimas se encontraban dentro de los valores normales. En el grupo sin esteatohepatitis no alcohólica, el valor promedio de GGT era de $32,5 \pm 30,7$, mientras que el grupo con esteatohepatitis no alcohólica presentaba un valor promedio de $41,9 \pm 24,8$ ($p < 0,05$) (figura 18). Así, la única variable analítica que es significativamente más alta en los pacientes con EHNA fue la GGT

Tabla 23. Comparación entre pacientes con y sin EHNA. Variables clínicas

Variables	NO EHNA	EHNA	P valor
GOT	27,9 ± 22,7	27,5 ± 11,2	0,290
GPT	36,3 ± 31,2	37,6 ± 17,6	0,248
GOT/GPT	0,88 ± 0,41	0,76 ± 0,25	0,341
GGT	32,5 ± 30,7	41,9 ± 24,8	0,033 *
FA	70,5 ± 15,6	85,1 ± 18,4	0,001 *
Colesterol	199 ± 54,2	205,5 ± 42	0,56
Triglicéridos	166,5 ± 170	165,3 ± 65,5	0,973
Bilirrubina total	0,42 ± 0,13	0,51 ± 0,14	0,003 *

GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Figura 18. Comparación entre pacientes obesos con EHNA y sin EHNA. Variables analíticas



GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; BR: Bilirrubina; EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

En otro análisis, hemos comparado ambos grupos (pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y sin ella) evaluando cuántos presentaban niveles de GOT, GPT, GGT, FA, dentro del rango de normalidad o con niveles superiores a ella.

Tabla 24. Comparación entre pacientes con EHNA y sin EHNA. Variables analíticas

		ehna		Total
		no	si	
GOT	normal	43	24	67
	superior	7	2	9
Total		50	26	76

P= 0,419

		ehna		Total
		no	si	
GPT	normal	38	17	55
	superior	12	9	21
Total		50	26	76

P= 0,326

		ehna		Total
		no	si	
GGT	normal	45	23	68
	superior	5	3	8
Total		50	26	76

P= 0,836

		ehna		Total
		no	si	
FA	normal	50	26	76
Total		50	26	76

Encontramos los siguientes resultados (tabla 24): El 14% (n =7) de los sujetos sin ENHA presentaban niveles elevados de GOT, frente al 7,6% (n =2) que presentaban los pacientes con EHNA (p = 0,419). Un 24% (n =12) de pacientes sin EHNA presentaban niveles elevados de GPT, frente al 34,6% (n =9) que tenían los sujetos con EHNA (p = 0,326). En cuanto a la GGT, Un 10% (n =5) de pacientes sin EHNA presentaban niveles elevados, en comparación con un 11,5% (n =3) de los que tenían EHNA (p = 0,836).

5.1.3 Análisis comparativo según variables histológicas (Esteatosis, inflamación y fibrosis)

La correlación entre variables clínicas y de laboratorio y las diferentes lesiones histológicas de las biopsias hepáticas: esteatosis, inflamación y fibrosis, muestra los siguientes resultados:

Esteatosis

Los pacientes con esteatosis (n = 67) presentaron mayor incidencia de diabetes mellitus, síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome metabólico, con respecto a aquellos sin esteatosis (n = 9) (tabla 25)

Tabla 25. Comparación de variables clínicas entre pacientes con esteatosis y sin esteatosis intervenidos

VARIABLES	Con esteatosis	Sin esteatosis	P valor
N	69	9	
Edad	39,19 ± 9,02	35,44 ± 9,58	0,249
Varones	14 (20,9%)	1 (11,1%)	0,489
Peso	135,55 ± 27,3	139,66 ± 22,33	0,667
Talla	1,62 ± 0,08	1,65 ± 0,082	0,406
IMC	51,16 ± 8,67	52,97 ± 5,07	0,543
Cintura	131,96 ± 15,77	129,25 ± 11,37	0,640
Cadera	147,05 ± 16,71	148,85 ± 10,35	0,782
Indice Cint/Cade	0,88 ± 0,07	0,85 ± 0,04	0,200
DM	26 (38,8%)	0	0,021 *
HTA	35 (52,2%)	2 (22,2%)	0,091
SAOS	40 (59,7%)	2 (22,2%)	0,034 *
Síndrome X	22 (32,8%)	0	0,041 *

IMC: índice de masa corporal; DM: Diabetes mellitas; HTA: Hipertensión arterial; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; Síndrome X: Síndrome metabólico; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Así, mientras que un 38% de los pacientes con esteatosis tenían diabetes mellitas, ningún paciente sin esteatosis era diabético ($p = 0,021$). El 49,7% de los pacientes con esteatosis tenían síndrome de apnea obstructiva del sueño, frente a un 22,2% entre aquellos sin esteatosis ($p = 0,034$). El síndrome metabólico estaba presente en un 32,8% de pacientes con esteatosis, mientras que no se encontró en ninguno sin esteatosis ($p = 0,041$). Por lo tanto, la presencia de esteatosis se asoció con la diabetes, la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño y el síndrome metabólico.

Con respecto a las variables analíticas, la única que fue diferente en los pacientes con esteatosis fue la GPT, de manera que la cifra media de GPT fue significativamente superior en los pacientes con esteatosis ($38,77 \pm 28,3$ vs $22 \pm 8,39$ ($p = 0,015$)) (Tabla 26), (figura 19).

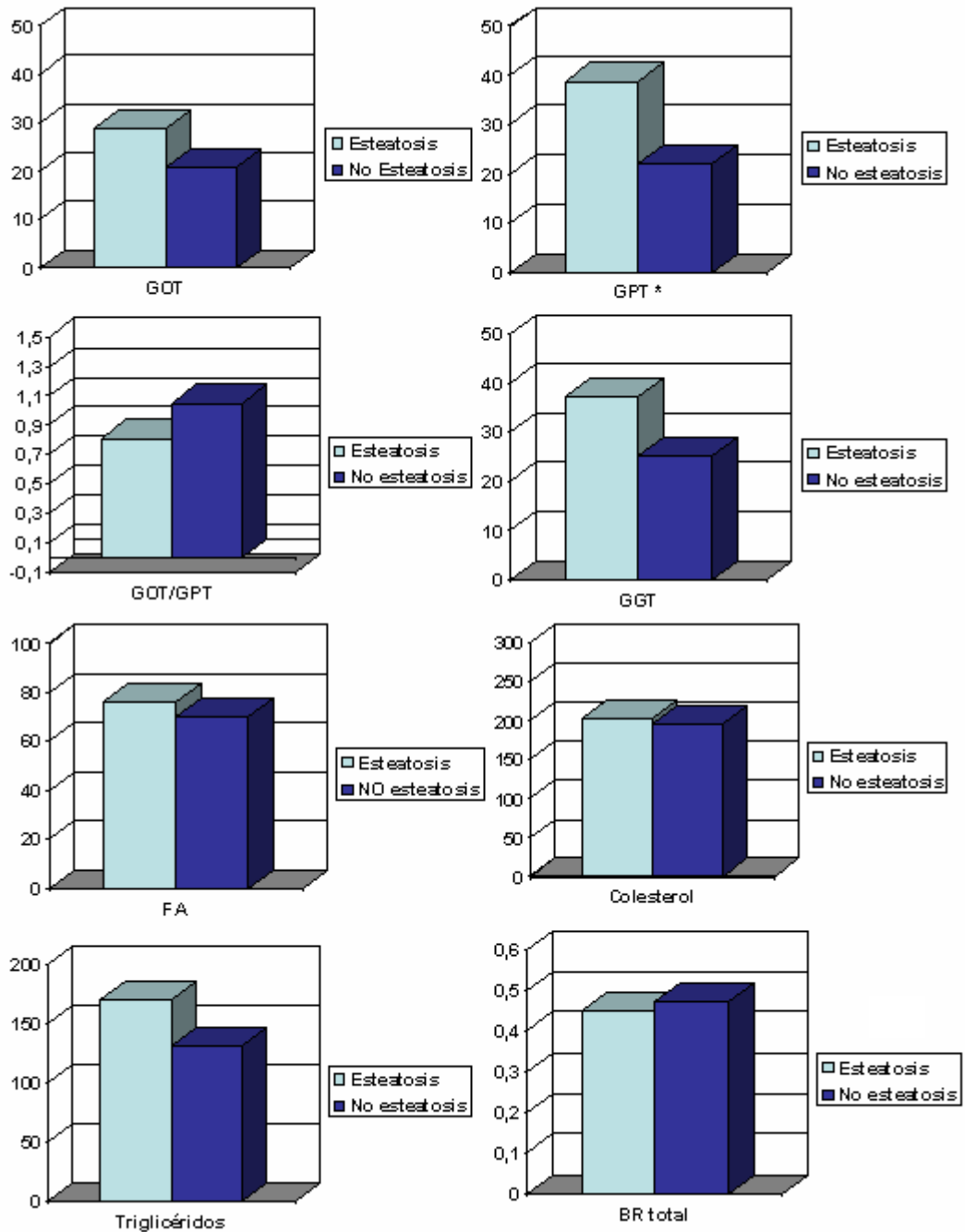
Tabla 26. Comparación de variables analíticas en pacientes con esteatosis y sin esteatosis intervenidos

Variables	Con esteatosis	Sin esteatosis	P valor
GOT	$28,7 \pm 20,49$	$20,88 \pm 5,66$	0,089
GPT	$38,77 \pm 28,3$	$22 \pm 8,39$	0,015 *
GOT/GPT	$0,81 \pm 0,35$	$1,05 \pm 0,44$	0,051
GGT	$37,23 \pm 30,49$	$25,08 \pm 9,27$	0,354
FA	$76,25 \pm 18,45$	$70,33 \pm 13,05$	0,356
Colesterol	$201,95 \pm 52,54$	$196,22 \pm 28,46$	0,750
Triglicéridos	$170,92 \pm 150,88$	$131 \pm 69,6$	0,138
Bilirrubina total	$0,45 \pm 0,135$	$0,47 \pm 0,19$	0,754

GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Figura 19. Representación gráfica de la comparación entre pacientes obesos con y sin esteatosis.

Variables analíticas



GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; BR: bilirrubina; * Diferencias estadísticamente significativas (p< 0,05)

Inflamación

De los 76 pacientes biopsiados, tan solo 25 presentaban inflamación asociada a hígado graso no alcohólico. Cuando este grupo de 25 pacientes se compara con 51 que no tenía inflamación en el estudio histológico, de nuevo la diabetes mellitus y la GGT son diferentes en ambos grupos (tabla 27).

Tabla 27. Comparación entre pacientes con inflamación y sin inflamación. Variables clínicas

VARIABLES	Con inflamación	Sin inflamación	P valor
N	25	51	
Edad	39,2 ± 8,71	38,53 ± 9,36	0,742
Varones	4 (16%)	11 (21,6%)	0,492
Peso	128,88 ± 23,27	139,55 ± 27,71	0,072
Talla	1,62 ± 0,06	1,62 ± 0,09	0,502
IMC	48,9 ± 7,3	52,58 ± 8,59	0,082
Cintura	127,56 ± 16,25	133,73 ± 14,5	0,083
Cadera	143,68 ± 17,14	149,06 ± 15,42	0,226
Indice Cint/Cade	0,87 ± 0,05	0,88 ± 0,08	0,307
DM	12 (48%)	14 (27,5%)	0,036 *
HTA	12 (48%)	25 (49%)	0,869
SAOS	17 (68%)	25 (49%)	0,077
Síndrome X	9 (36%)	13 (25,5%)	0,187

IMC: índice de masa corporal; DM: Diabetes mellitas; HTA: Hipertensión arterial; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; Síndrome X: Síndrome metabólico; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Un 48% de los pacientes con inflamación presentaban diabetes mellitus, frente a un 27,5% entre los pacientes sin inflamación ($p = 0,036$). Los valores de GGT entre pacientes con inflamación eran de 42,58 (tabla 28), mientras que pacientes sin inflamación presentaban valores de 32,46 ($p = 0,033$), (figura 20).

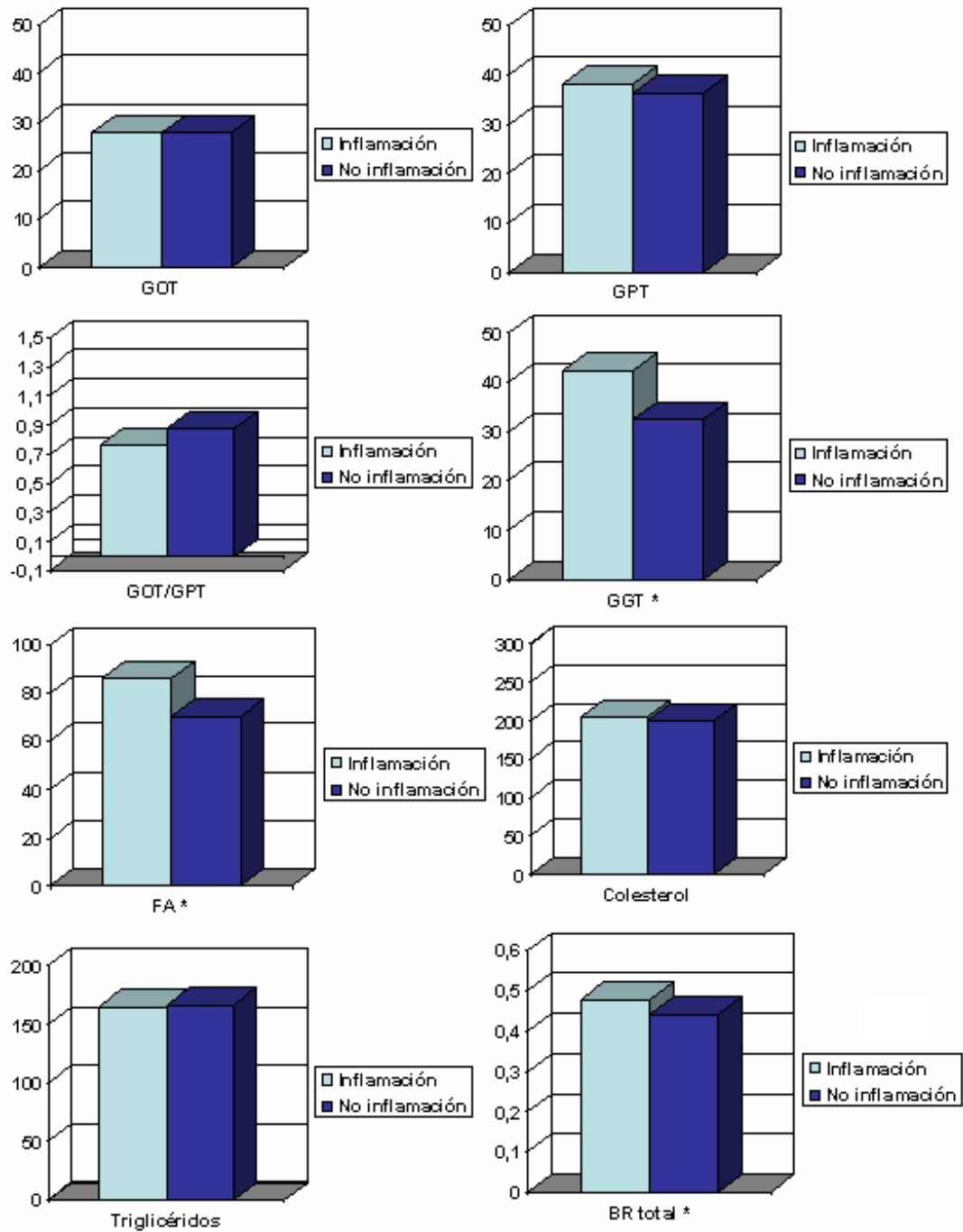
Tabla 28. Comparación entre pacientes con inflamación y sin inflamación. Variables analíticas

Variables	Con inflamación	Sin inflamación	P valor
GOT	27,76 ± 11,42	27,78 ± 22,5	0,290
GPT	38,12 ± 17,81	36,13 ± 30,98	0,248
GOT/GPT	0,76 ± 0,25	0,88 ± 0,41	0,341
GGT	42,59 ± 25,19	32,46 ± 30,42	0,033 *
FA	86 ± 18,24	70,43 ± 15,53	0,003 *
Colesterol	205,2 ± 42,84	199,35 ± 53,72	0,594
Triglicéridos	165,25 ± 66,97	166,54 ± 168,99	0,971
Bilirrubina total	0,048 ± 0,07	0,44 ± 0,16	0,003 *

GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Figura 20. Representación gráfica de la comparación entre pacientes obesos con y sin inflamación.

Variables analíticas



GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; BR: bilirrubina; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Fibrosis

Del total de pacientes del estudio, 10 presentaban fibrosis en sus diferentes grados en el estudio anatomopatológico. Ninguna variable clínica fue diferente en estos pacientes con respecto a aquellos sin fibrosis (tabla 29). Sin embargo, sí se encontraron diferencias en una serie de variables analíticas como son GPT, el cociente GOT/GPT y la GGT.

Tabla 29. Comparación entre pacientes con fibrosis y sin fibrosis. Variables clínicas

VARIABLES	Con fibrosis	Sin fibrosis	P valor
N	10	66	
Edad	40,3 ± 8,46	38,52 ± 9,23	0,567
Varones	4 (40%)	11 (16,7%)	0,084
Peso	132,9 ± 28,13	136,52 ± 26,62	0,692
Talla	1,64 ± 0,09	1,62 ± 0,08	0,492
IMC	49,1 ± 7,44	51,72 ± 8,44	0,357
Cintura	129,0 ± 16,82	132,05 ± 15,14	0,581
Cadera	145,37 ± 21,51	147,50 ± 15,41	0,729
Indice Cint/Cade	0,87 ± 0,05	0,88 ± 0,07	0,543
DM	5 (50%)	21 (31,8%)	0,259
HTA	3 (30%)	34 (51,5%)	0,205
SAOS	7 (70%)	35 (53%)	0,315
Síndrome X	2 (20%)	20 (30,3%)	0,503

IMC: índice de masa corporal; DM: Diabetes mellitas; HTA: Hipertensión arterial; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; Síndrome X: Síndrome metabólico.

El valor promedio de GPT entre sujetos con fibrosis era de $47,3 \pm 17,75$, frente a $35,19 \pm 28,16$ ($p = 0,014$), (tabla 30). El cociente GOT/GPT entre pacientes con fibrosis era de $0,66 \pm 0,28$, frente a $0,87 \pm 0,37$ ($p= 0,012$) que presentaban aquellos sin fibrosis. La GGT entre pacientes con fibrosis era de un valor promedio de $51,4 \pm 20,82$, en comparación con aquellos sin fibrosis, que presentaban un valor promedio de $33,43 \pm 29,49$ ($p = 0,001$), (figura 21). Así, mientras que ninguna viable clínica se asoció a la presencia de fibrosis, las cifras de GPT, GGT y el cociente GOT/GPT fueron diferentes en ambos grupos de pacientes, con y sin fibrosis.

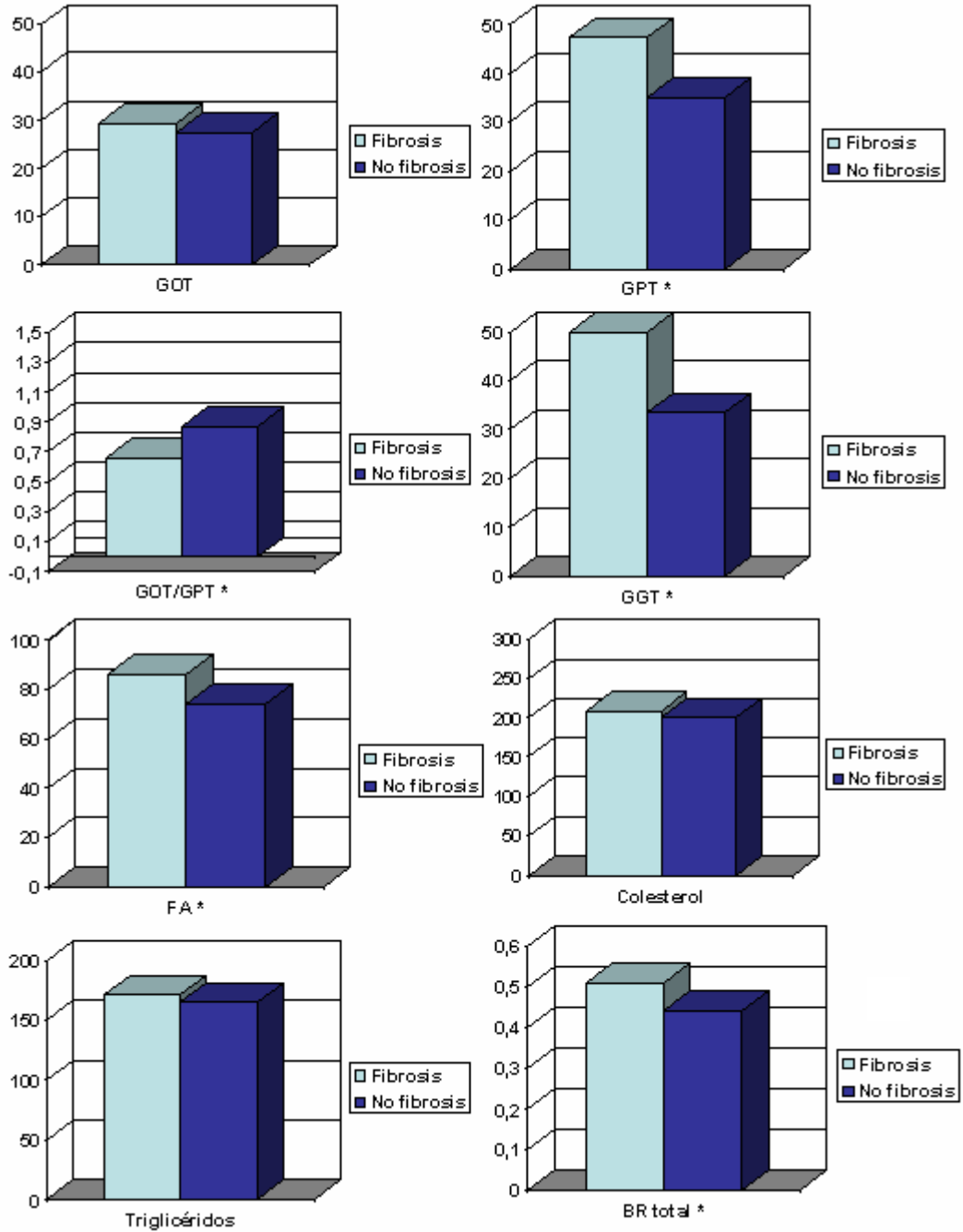
Tabla 30. Comparación entre pacientes con fibrosis y sin fibrosis. Variables analíticas

Variables	Con fibrosis	Sin fibrosis	P valor
GOT	29,3 ±11,89	27,54± 20,44	0,278
GPT	47,3 ±17,75	35,19 ±28,16	0,014 *
GOT/GPT	0,66± 0,28	0,87± 0,37	0,012 *
GGT	51,4 ±20,82	33,43 ±29,49	0,001 *
FA	86,2 ±19,92	73,93 ±17,20	0,043 *
Colesterol	208,7 ±31,29	200,15± 52,55	0,619
Triglicéridos	171,5 ±74,67	165,30 ±152,09	0,252
Bilirrubina total	0,51± 0,07	0,44 ±0,14	0,018 *

GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

Figura 21. Representación gráfica de la comparación entre pacientes obesos con y sin fibrosis.

VARIABLES ANALÍTICAS



GOT: Asparto aminotransferasa; GPT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina; BR: bilirrubina; * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

5.2 EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES, CLÍNICAS, ANALÍTICAS E HISTOLÓGICAS TRAS 12-24 MESES DE SEGUIMIENTO.

De los 76 pacientes que fueron intervenidos, dos no acudieron al seguimiento en nuestra consulta. En los 74 restantes se analizaron la variables clínicas y analíticas tras un periodo de 18 meses de seguimiento.

El estudio histológico se llevó a cabo exclusivamente en 39 pacientes, en los que se realizó una segunda biopsia hepática entre los 12 y 24 meses del seguimiento. Dieciséis de ellos fueron intervenidos a causa de una eventración en la pared abdominal, consecuencia de la incisión subcostal bilateral. Aprovechando esta intervención, e informando previamente al sujeto, se obtuvo una biopsia hepática. A los 23 restantes se les realizó una punción hepática guiada ecográficamente en el servicio de radiología.

Tabla 31. Variables antropométricas en pacientes obesos intervenidos

VARIABLES	MEDIAS Y % preqx	MEDIAS Y % postqx	p
N	76	74	
Peso (Kg)	136 ± 26,66	93±18,63	<0,001
Talla (m)	1,62 ± 0,08	1,62±0,08	
IMC (Kg/m2)	51,37 ± 8,32	35,26±6,33	<0,001

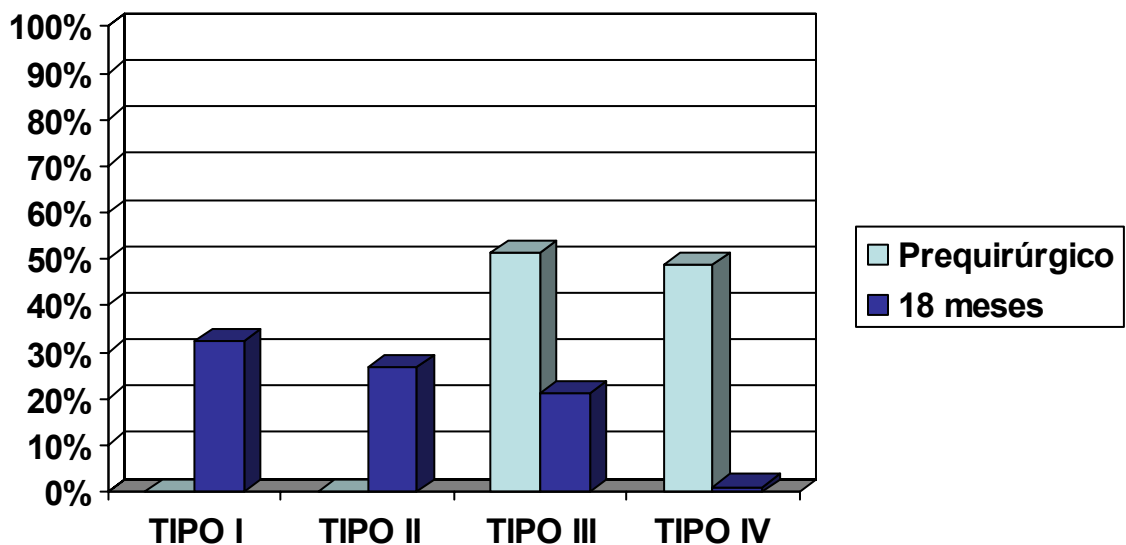
IMC: Índice de masa corporal

Variables clínicas

El peso promedio tras el seguimiento fue de $93 \pm 18,6$ Kg (tabla 31), por lo que el IMC disminuyó a $35,2 \pm 6,3$ Kg/m², siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) comparándolos con los valores anteriores a la intervención.

Clasificando a los pacientes según el índice de masa corporal (figura 22), vemos cómo 14 (18,9%) se encuentran fuera del rango de la obesidad ($IMC < 30$ Kg/m²); 24 (32,4%) presentan obesidad tipo I; 19 (25,7%) obesidad tipo II; 16 (21,6%) obesidad tipo III; y tan sólo uno (1,4%) se mantiene dentro del grado de obesidad extrema ($IMC \geq 50$ Kg/m²). Estos datos reflejan la eficacia de este tipo de tratamiento quirúrgico con respecto a la pérdida de peso.

Figura 22. Tipos de obesidad . Comparación antes de la intervención y 18 meses después



Entre los 74 pacientes que fueron seguidos en el postoperatorio, tan sólo 5 (6,8%) presentaban hipertensión arterial, el mismo porcentaje de los que presentaban diabetes mellitus. Ningún paciente continuaba con síndrome de apnea obstructiva del sueño y tan sólo uno (1,4%) presentaba síndrome metabólico (tabla 32), (figura 23). La pérdida de peso se asoció con una clara mejoría de la patología asociada a la obesidad (Diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome metabólico)

Tabla 32 Enfermedades asociadas en pacientes obesos intervenidos

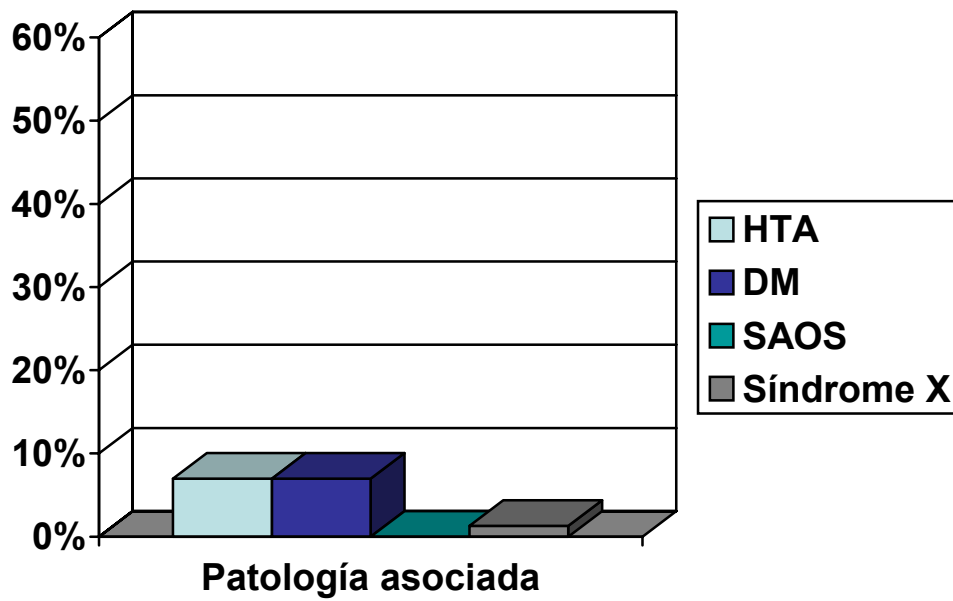
VARIABLES	Preqx	Postqx	OR	IC/95%	p
DM	26 (34,2%)	5 (6,6%)	7,38	2,5-26	<0,001
HTA	37 (48,7%)	5 (6,6%)	13,47	4,6-46,6	<0,001
SAOS	42 (55,3%)	0	92,65	14,1-3793,3	<0,001
Síndrome X	22 (28,9%)	1 (1,4%)	30,56	4,5-1277,3	<0,001

DM: Diabetes mellitas

HTA: Hipertensión arterial

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Síndrome X: Síndrome metabólico



DM: Diabetes mellitas

HTA: Hipertensión arterial

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Síndrome X: Síndrome metabólico

Variables analíticas

Los valores medios de las variables analíticas estudiadas disminuyeron en la determinación realizada a los 18 meses, siendo este descenso estadísticamente significativo en todas, excepto en el cociente GOT/GPT (tabla 33).

Tabla 33. variables analíticas en pacientes obesos intervenidos

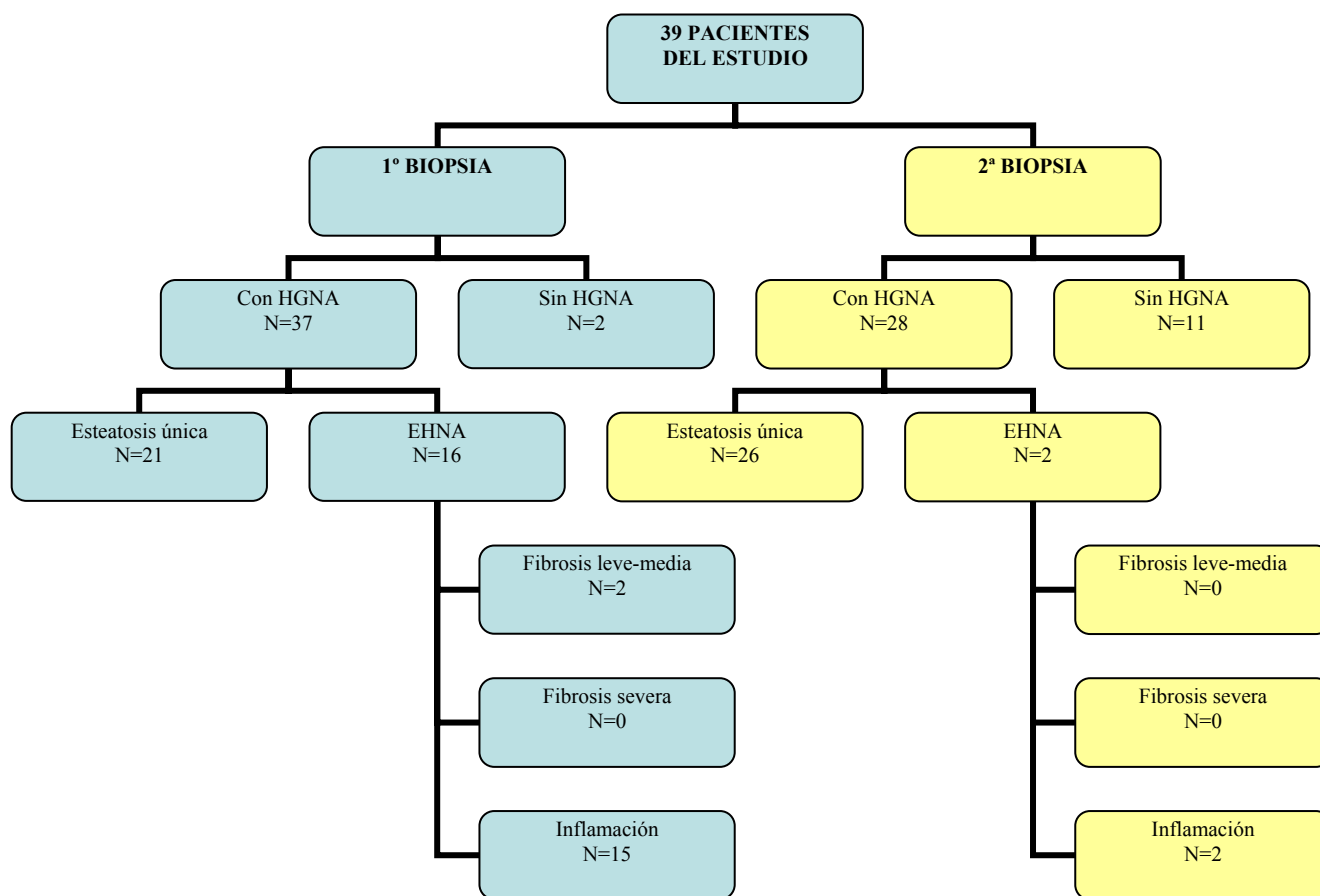
Variables	Medias Preqx	Medias Postqx	p
GOT	27,77 ± 19,48	23,97 ± 7,12	0,023
GPT	36,78 ± 27,24	29,48 ± 8,97	0,003
GOT/GPT	0,84 ± 0,37	0,82 ± 0,18	0,862
GGT	35,79 ± 29,03	31,13 ± 12,88	0,041
FA	75,55 ± 17,93	64,78 ± 11,78	<0,001
Colesterol	201,27 ± 50,19	139,27 ± 24,29	<0,001
Triglicéridos	166,13 ± 142,84	104,47 ± 22,62	<0,001
Bilirrubina total	0,45 ± 0,14	0,40 ± 0,09	<0,001

GOT: Asparto aminotransferasa
 GPT: Alanina aminotransferasa
 GGT: Gamma glutamiltransferasa
 FA: Fosfatasa alcalina

Variables histológicas

En la siguiente figura se muestra los hallazgos histológicos en la segunda biopsia hepática (figura 23) que se llevó a cabo en 39 pacientes entre los 12 y 24 meses del seguimiento. A 16 de ellos se les tomó una cuña hepática, aprovechando la intervención de eventración, y a los 23 restantes se les tomó un cilindro hepático guiado ecográficamente en el servicio de radiología.

Figura 23. Distribución de pacientes según hallazgos histológicos con la 1ª Y 2ª biopsia



De los 39 pacientes a los que se les realizó la biopsia en el postoperatorio, 11 (28,2%) no presentaban patología hepática. Los 28 restantes (71,8%) tenían hígado graso no alcohólico, pero de ellos, tan sólo 2 (7,2%) mostraban esteatohepatitis no alcohólica, mientras que el resto (92,8%) sólo presentaban esteatosis (tabla 34). Una paciente presentó signos de cirrosis biliar primaria en estadio inicial que estaban ausentes en la primera biopsia.

Evolución histológica en el seguimiento

Los resultados más importantes del presente estudio son los que arroja el análisis comparativo de las diferentes variables histológicas en el seguimiento.

La comparación de las biopsias pareadas de estos 39 pacientes muestran los siguientes resultados. (tabla 34)

Tabla 34. Análisis histológico de la primera y segunda biopsia hepática.

	1ª BIOPSIA	2ª BIOPSIA
Sin HGNA	2	11
Esteatosis única	21	26
Esteatohepatitis	16	2

Histología hepática normal

Antes de la intervención, tan solo 2 sujetos presentaban un hígado normal, sin embargo, en la segunda biopsia encontramos un estudio histológico dentro de la normalidad en 11 pacientes

EHNA

De los 16 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en la primera biopsia, ésta desapareció en 14 ya que solo hay datos de esteatohepatitis no alcohólica en 2 pacientes en la biopsia de seguimiento ($p < 0,001$).

Esteatosis

21 pacientes mostraban esteatosis única en la primera biopsia, sin embargo, en el seguimiento, 26 sujetos presentaban dicha alteración histológica. Este aumento en el número de pacientes que presentaban esteatosis se debe a los pacientes que pasaron de tener esteatohepatitis no alcohólica en la primera biopsia a esteatosis única en la segunda.

Grados de esteatosis

Si clasificamos a los pacientes por el grado de esteatosis que presentan (tabla 35), se puede observar cómo en la primera biopsia no aparecía ninguno con esteatosis grado 1, y había 9 con esteatosis grado 4. En la segunda biopsia vemos cómo no hay ningún sujeto con esteatosis 4 y, en cambio, hay 15 con esteatosis grado 1.

Tabla 35. Clasificación según grado de esteatosis

Esteatosis	Grado 1	Grado 2	Grado3	Grado4	Total
1ª biopsia	0	14	14	9	37
2ª biopsia	15	13	0	0	28

Estos cambios son aún más llamativos si dividimos la esteatosis en leve (grado 1 y 2) y severa (grado 3 y 4). Evidenciamos cómo en la segunda biopsia todos los pacientes que presentan esteatosis es en grado leve, mientras que no hay ninguno en rango severo (tabla 37). En cambio, en la primera biopsia había 23 pacientes que presentaban esteatosis severa ($p < 0,001$).

Tabla 37. Clasificación según severidad de lesión hepática

Esteatosis	1ª Biopsia	2ª Biopsia	OR	IC	p
Leve (1-2)	14	28	0,22	(0,07-0,63)	0,0015
Severa (3-4)	23	0	54,63	(7,24-2307,9)	<0,001

Grados de EHNA

Entre los 39 pacientes en los que se llevó a cabo la segunda biopsia, encontramos que 16 en la primera biopsia tenían EHNA. De ellos, presentaban inflamación 14, un caso con fibrosis grado 1 y otro caso con fibrosis grado 2. En la segunda biopsia tan sólo se observan dos casos de EHNA y ambos presentaban exclusivamente inflamación sin fibrosis (tabla 36).

Tabla 36. Clasificación según grado de EHNA

EHNA	Inflamación	Fibrosis 1	Fibrosis 2	Total
1ª biopsia	14	1	1	16
2ª biopsia	2	0	0	2

En resumen, de los 37 pacientes con HGNA en la primera biopsia, 35 presentaron mejoría en la histología hepática en el seguimiento, y los dos restantes presentaron el mismo grado de esteatosis en la segunda biopsia. Los dos pacientes con hígado normal en la primera biopsia mostraron el mismo resultado en el seguimiento. Una paciente mostró signos de cirrosis biliar primaria en estadio inicial que estaban ausentes en el estudio histológico inicial. Es importante destacar que nueve pacientes que en la primera biopsia presentaban esteatosis pasaron a hígado sano tras la pérdida de peso. Ningún pacientes mostró empeoramiento en el estudio histopatológico.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública de gran magnitud en el mundo occidental.¹ Entre la población estadounidense la obesidad alcanza el 30% del total y en España supera en su prevalencia el 14%, y se constata un incremento progresivo en los últimos años.^{1,6}

En la actualidad, la evidencia epidemiológica y experimental disponible permite identificar la obesidad como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en los países desarrollados, entre la que se encuentra el hígado graso no alcohólico.¹ Esto hace que se acuñe el término de epidemia del siglo XXI en su definición.

El hígado graso no alcohólico es la causa más frecuente de alteración de la función hepática en los Estados Unidos, con un incremento paralelo al de la obesidad. Esta entidad abarca desde la esteatosis hepática como forma inicial, hasta la esteatohepatitis no alcohólica. La esteatosis simple generalmente presenta un curso benigno, pero la esteatohepatitis no alcohólica puede evolucionar en algunos casos hacia un fallo hepático crónico.^{78,106} Más aún, el carcinoma hepatocelular puede presentarse más en aquellos hígados con esteatohepatitis no alcohólica.^{106,107}

Los resultados de nuestro estudio muestran que la mayor parte de los pacientes intervenidos presentaban hígado graso no alcohólico (88%). Sin embargo, tan sólo un tercio de ellos mostraban datos histológicos de esteatohepatitis no alcohólica (38,8%).

¹ Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120: 608-12.

⁶ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97.

⁷⁸ Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.

¹⁰⁶ Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.

¹⁰⁷ Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.

La gran mayoría de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica presentaba formas leves de la misma. Así, 22 pacientes presentaban inflamación grado uno y 3, inflamación grado dos. Por otra parte, tan sólo 10 pacientes presentaban diferentes grados de fibrosis, y de ellos, más de la mitad era fibrosis leve. No hubo ningún caso de cirrosis en nuestra serie.

La prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes obesos subsidiarios de cirugía bariátrica es muy alta y variable según los estudios consultados. Boza et al¹⁶⁶ encuentran estas lesiones en 80 de 127 pacientes (63%), de los cuales 33 pacientes (26%) presentaban esteatohepatitis no alcohólica. Otros trabajos recientes encuentran aún más prevalencia de hígado graso no alcohólico, así Ong et al¹⁶⁷ refieren porcentajes de hasta el 93% de HGNA y un 26 % de EHNA en su serie, y Dixon et al⁷² encuentran una prevalencia del 95% de HGNA y del 25% de EHNA.

En un estudio reciente realizado en Francia,¹⁶⁸ se señala hígado graso no alcohólico en el 86,5% de la población estudiada y esteatohepatitis no alcohólica en el 9,8%. Estos datos presentados son similares a los que encontramos en nuestro estudio. Sin embargo, es importante destacar que es difícil comparar los resultados de los diferentes estudios dada la heterogeneidad de la graduación y estadificación de la esteatosis, inflamación y fibrosis que acompañan al hígado graso no alcohólico, debido a la utilización de diferentes clasificaciones histopatológicas. Nosotros utilizamos la clasificación histológica de acuerdo al sistema propuesto por la American Association

¹⁶⁶ Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1148-53.

¹⁶⁷ Ong J, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005 15: 310-5.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

¹⁶⁸ Harnois F, Msika S, Sabaté JM, Mechler C, Jouet P, Barge J, et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16:183-8.

for the Study of Liver Diseases (Septiembre 2002)⁶⁵ que es actualmente la más aceptada en el campo de la hepatología.

En nuestro estudio hemos encontrado que tan sólo un 4% de los pacientes presentaron fibrosis avanzada. Esta cifra es inferior a lo comunicado por otros autores,^{72,166,167} en las que un 9-10% de los pacientes muestran este dato histológico. Sin embargo, con respecto a la cirrosis hepática hemos encontrado resultados similares al resto de las series, ya que ésta aparece solo en uno⁷² o dos^{166,167} casos en los estudios comentados anteriormente, sin encontrarse ningún caso en el nuestro. Esta proporción puede estar sesgada en nuestro trabajo y no reflejar la verdadera prevalencia de cirrosis, ya que durante la selección de los mismos para cirugía bariátrica fueron excluidos aquellos que presentaban características clínicas y de laboratorio de cirrosis hepática.

Por lo tanto, según los hallazgos de nuestra propia investigación, se evidencia que el número de pacientes obesos con hígado graso no alcohólico es importante, aunque sólo un tercio de ellos presentan lesiones capaces de progresar hacia el daño hepático avanzado, como ocurre con la esteatohepatitis no alcohólica.

Tanto las técnicas de imagen, como los tests serológicos funcionales hepáticos son útiles, pero tan sólo son indicadores indirectos de la presencia o ausencia de hígado graso. Actualmente el único método del que disponemos para llegar a ese diagnóstico es la realización de una biopsia hepática.¹¹⁴ La utilidad de la biopsia hepática no se limita únicamente a confirmar el diagnóstico, sino que permite distinguir entre la presencia de

⁶⁵ Neuschwander-Tetri BA, Candwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

¹⁶⁶ Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1148-53.

¹⁶⁷ Ong J, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005 15: 310-5.

¹¹⁴ Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.

esteatosis pura y esteatohepatitis, así como clasificar a los pacientes según la intensidad de las lesiones hepáticas. El problema de la biopsia hepática es que no está exenta de riesgos al tratarse de una prueba invasiva.^{169,170} Por ello, creemos importante en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, identificar variables clinicoanalíticas de riesgo que puedan predecir la presencia de hígado graso no alcohólico y principalmente esteatohepatitis no alcohólica.

Hasta la fecha se han llevado a cabo múltiples estudios con el objetivo de identificar variables clinicoanalíticas que puedan predecir qué pacientes tienen alto riesgo de presentar esteatohepatitis no alcohólica, y por lo tanto, sean subsidiarios de biopsia hepática lo cual podría evitar dicha exploración a los pacientes con bajo riesgo de formas progresivas de hígado graso no alcohólico.

Nuestro estudio ha recogido los datos clínicos y analíticos de 76 pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. La diabetes mellitus ha sido la única variable clínica que se asocia con la esteatohepatitis no alcohólica, siendo este hallazgo similar al de otros trabajos. Así, Dixon et al⁷² investigaron una cohorte de 105 pacientes e identificaron dos factores predictores independientes: la insulinresistencia y la hipertensión arterial. Boza et al¹⁶⁶ encontraron diferentes factores asociados a esteatohepatitis no alcohólica, siendo la insulinresistencia un factor predictor independiente. Otro estudio reciente con un grupo de 48 pacientes encontró solamente

¹⁶⁹ Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. N Engl J Med 2001;344:495-500.

¹⁷⁰ Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver. Hepatology 2000;32:477-81.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91-100.

¹⁶⁶ Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. Obes Surg 2005;15:1148-53.

la diabetes mellitus tipo 2 como factor independiente de esteatohepatitis no alcohólica.¹⁷¹

Harnois et al¹⁶⁸ estudiaron a 92 pacientes y evidenciaron que los niveles de colesterol, de triglicéridos y el índice de masa corporal se asociaban con hígado graso no alcohólico, pero tras el análisis multivariante el índice de masa corporal era la única variable predictiva independiente. De forma similar otros autores^{71,118} han encontrado relación entre el índice de masa corporal y la presencia de fibrosis hepática. En nuestro estudio los pacientes con mayor índice de masa corporal no presentaban formas más graves de hígado graso no alcohólico, de forma análoga a lo que encuentran otros investigadores^{72,167} Esto podría suponer que la gravedad de las lesiones histológicas hepáticas no dependen tanto del grado de obesidad, sino de la presencia de patología asociada, como es el caso de la diabetes mellitus.

Una de las limitaciones que presenta nuestra investigación es que la resistencia a la insulina no ha sido estudiada, a diferencia de otros trabajos^{72,166} en los que sí lo hacen y donde, además aparece como factor relacionado con la esteatohepatitis no alcohólica.

Con respecto a las variables analíticas, hemos encontrado que la gamma-glutamilttransferasa (GGT) la única que permite diferenciar el grupo de esteatohepatitis no alcohólica del resto de pacientes con formas más leves de la enfermedad, ya que

¹⁷¹ Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003;138:1240-4.

¹⁶⁸ Harnois F, Msika S, Sabaté JM, Mechler C, Jouet P, Barge J, et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16:183-8.

⁷¹ Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

¹¹⁸ Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

¹⁶⁷ Ong J, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005 15: 310-5.

¹⁶⁶ Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1148-53.

otras variables como la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, si bien son diferentes en ambos grupos, están dentro de los valores normales en ambos grupos.

Cuando dividimos la serie según el tipo de lesión histológica hepática, observamos que cuanto más severa es el tipo de lesión (esteatosis < inflamación < fibrosis), mayor es el número de variables analíticas que se pueden relacionar con la misma (GPT, GGT, GOT/GPT). Así, vemos cómo en la esteatosis se encuentran diferencias estadísticamente significativas tan sólo con la GPT, en la inflamación las encontramos con la GGT, y en el caso de fibrosis se encuentran en la GGT, la GPT y el coeficiente GOT/GPT.

Otros estudios muestran resultados similares a los hallados en el nuestro. Ratzius et al⁷¹, concluyen que los niveles elevados de GPT (dos veces por encima del rango superior de la normalidad) se relacionan con la presencia de fibrosis hepática. Boza et al¹⁶⁶ muestran una serie de parámetros analíticos relacionados con la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (GOT, GPT, GGT), pero donde tan sólo la GPT mostró diferencias significativas tras análisis multivariante. Dixon et al⁷² encontraron la GPT como parámetro analítico independiente relacionado con la esteatohepatitis no alcohólica. Harnois et al evidenciaron también relación entre la esteatohepatitis no alcohólica y los niveles de colesterol y triglicéridos, aunque no encontraron diferencias al estudiar parámetros de función hepática.¹⁶⁸

En la actualidad no existe ningún tratamiento de eficacia demostrada en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Los esfuerzos van dirigidos a modificar las

⁷¹ Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

¹⁶⁶ Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1148-53.

⁷² Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

¹⁶⁸ Harnois F, Msika S, Sabaté JM, Mechler C, Jouet P, Barge J, et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16:183-8.

condiciones más frecuentemente asociadas con el hígado graso no alcohólico, como es la obesidad. Una pérdida progresiva y lenta de peso de entre un 5% y un 10% parece producir una mejoría en los niveles séricos de transaminasas y una disminución de la infiltración grasa en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, una pérdida de peso muy rápida asociada a un síndrome de malabsorción puede dar lugar a un incremento de la inflamación portal y la fibrosis hepática.^{160,161, 172} Es por ello por lo que el efecto de la pérdida de peso en el hígado graso no alcohólico no es del todo conocido, siendo necesaria la realización de estudios que evalúen el impacto de la pérdida de peso, tras la cirugía bariátrica, en las lesiones hepáticas asociadas a la obesidad..

En el seguimiento realizado durante nuestro estudio, al volver a analizar los datos clínico analíticos a los 18 meses tras la intervención quirúrgica, se demuestra una mejoría tanto de las variables clínicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome metabólico) como de las analíticas. Así, hubo un descenso significativo de aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol y triglicéridos. Sin embargo, si bien es cierto que existen diferencias estadísticamente significativas, tanto los valores en el momento de la intervención, como los que se obtienen a los 18 meses de la misma, se encuentran dentro del rango de la normalidad para la mayoría de las variables (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina). Tan sólo el colesterol y los triglicéridos mejoran desde niveles

¹⁶⁰ Silverman EM, Sapala JA Appelman HD. Regresión of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995;104:23-31.

¹⁶¹ MarubbióAT, Bruchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976;66:684-91.

¹⁷² Dixon J. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:141-54.

que superan el límite superior de la normalidad en la primera fase hasta presentar cifras dentro del rango normal en el seguimiento. Estos hechos son similares a los de otros autores¹⁷³ que estudian a un total de 51 pacientes obesos mórbidos en el momento de la intervención, y muestran también un descenso significativo junto a la pérdida de peso de GOT (desde 27,7 a 19,3) y GPT (desde 39,8 a 20,3) a los 18 meses. Dixon et al¹⁷⁴ realizaron un seguimiento a 60 pacientes, tras ser intervenidos mediante banda gástrica ajustable, y observaron cómo la pérdida de peso se relacionaba con un descenso significativo de la GOT (desde 24,5 a 17), GPT (desde 38,5 a 20), GGT (desde 37 a 20) y FA (desde 88,5 a 68).

Los resultados más importantes encontrados por nosotros son los que se encuentran en la evolución histológica de los pacientes operados, tras la pérdida de peso. Casi la totalidad de ellos mostraron una mejoría importante de las lesiones hepáticas, tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis no alcohólica, sin que en ningún caso hubiera empeoramiento de las mismas. Así, de los 39 pacientes, tan sólo un 5,1% presentaban en la primera biopsia un hígado sano, mientras que en la segunda biopsia era el 28,2%. Entre los pacientes con hígado graso no alcohólico, en la primera biopsia el 43,2% presentaban esteatohepatitis no alcohólica, mientras que eso ocurría en la segunda biopsia en sólo un 7,2% de ellos. Entre los enfermos con esteatohepatitis no alcohólica durante el primer examen, se encontraron 14 casos con inflamación, uno con fibrosis tipo 1 y otro con fibrosis tipo 2. En la segunda biopsia, tan

¹⁷³ Stratopoulos C, Papkonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:1154-60.

¹⁷⁴ Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006;16:1278-86.

solo dos presentaban inflamación y no se evidenció ningún caso de fibrosis. Estos resultados son similares a los de otros estudios como comentamos a continuación.

Los primeros trabajos que comenzaron a analizar los cambios en la histología hepática que ocurría en los pacientes obesos intervenidos, lo hicieron con la técnica de bypass yeyunoileal. Así se evidenció en la Universidad de Minnessota¹⁷⁵ cómo el 49% de los sujetos presentaban un empeoramiento de las lesiones hepáticas al año de ser intervenidos. Resultados similares se publicaron en la Universidad de Florida,¹⁷⁶ donde el seguimiento de 43 pacientes operados mediante bypass yeyunoileal, mostró el desarrollo de fibrosis progresiva en el 38% de ellos. Requarth et al¹⁷⁷, sobre un total de 453 pacientes seguidos durante dos años tras by pass yeyunoileal, encontraron fallo hepático agudo en el 7% de ellos, y causó siete fallecimientos.

Los motivos del empeoramiento de la patología hepática pueden estar en relación con que, durante la fase más rápida de pérdida de peso, hay una malabsorción selectiva de grasas y proteínas junto con un incremento de la proporción de calorías absorbidas en forma de carbohidratos. Además, parece existir un sobrecrecimiento bacteriano, principalmente anaerobio, en el intestino excluido. Aunque el desarrollo de disfunción hepática tras un bypass yeyunoileal es multifactorial, parece ser que el intestino excluido juega un papel importante en la producción de endotoxinas. Estos resultados hicieron que esta técnica se abandonara a principios de los años 80. Sin embargo, recientemente se ha sido publicado otro estudio¹⁷⁸ en el que 50 pacientes son seguidos tras ser intervenidos de obesidad mórbida mediante dicha técnica. Durante la

¹⁷⁵ Rucker RD, Horstmann J, Scheider PD, Varco RL, Buchwald H. Comparisons between jejunioleal and gastric bypass operations for morbid obesity. *Surgery* 1982;92:241-9.

¹⁷⁶ Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long-term consequences after jejunioleal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2493-9.

¹⁷⁷ Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA, Stukel TA, Mott LA, Greenberg ER, et al. Long-term morbidity following jejunioleal bypass. The continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995;130:318-25.

¹⁷⁸ Meinhardt NG, Souto KE, Ulbrich-Kulczynski JM, Stein AT. Hepatic outcomes after jejunioleal bypass: Is there a publication bias? *Obes Surg* 2006;16:1171-8.

intervención se tomaron biopsias a 41 pacientes y durante el seguimiento, a 31. Los resultados no muestran diferencias evolutivas en el grado de esteatosis, inflamación o fibrosis, si bien no se encontró progresión de las lesiones hepáticas. Los pacientes, durante el seguimiento, mostraron unos niveles de función hepática dentro de la normalidad.

Alguno de estos trabajos no nos indican factores pronósticos para valorar la evolución de las lesiones hepáticas tras derivación yeyunoileal. No todos tienen en cuenta la presencia previa de hepatitis C, el abuso de alcohol o el uso de fármacos hepatotóxicos. Tampoco se especifica la técnica de bypass yeyunoileal utilizada, conociéndose que hay algunas potencialmente perjudiciales para el hígado, como es el caso de técnica de Scott,¹⁷⁹ en la que el bypass se realiza directamente en el colon.

El uso de la gastroplastia, procedimiento restrictivo sin componente malabsortivo, ha disminuido en los últimos años a favor del bypass gástrico y de la banda gástrica ajustable. Hay diferentes publicaciones acerca de los cambios histológicos hepáticos que suceden en pacientes obesos intervenidos mediante esta técnica.

En un estudio belga¹²¹ en el que evalúan a 69 enfermos antes y 27 meses después de ser intervenidos mediante gastroplastia, los resultados muestran cómo el 45% de las biopsias hepáticas realizadas tras el seguimiento eran normales (frente al 13% previas), mientras se seguía observando esteatosis en el 38% de los pacientes (frente al 83% previo). Además, la severidad de la esteatosis era significativamente menor tras el seguimiento. Sin embargo, se constató un incremento de la inflamación hasta un 26% (frente al 14% previo). Contrastando estos hallazgos, dos estudios

¹⁷⁹ Scott HW. Surgical experience with jejunioleal bypass for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 1979;59:1033-41.

¹²¹ Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-6

recientes señalan mejorías en los resultados tanto de la inflamación como de la fibrosis: Stratopoulos et al¹⁷³ siguieron a 51 pacientes intervenidos mediante gastroplastia a los que realizaron biopsias durante la intervención y a los 18 meses de seguimiento. Los resultados muestran una regresión significativa de la esteatosis (84,3%) y esteatohepatitis (86,2%), sin que ningún paciente presentara progresión en la severidad de estas lesiones. De igual forma, Jaskiewicz et al¹⁸⁰ evidenciaron una mejora en las lesiones y en la inflamación hepática en 10 pacientes biopsiados tras 8 meses de tratamiento quirúrgico con gastroplastia.

La banda gástrica ajustable, otro procedimiento restrictivo puro y , por lo tanto, sin componente malabsortivo, ha sido estudiada por otros autores en relación a los cambios en las lesiones hepáticas que pueden presentar los pacientes sometidos a esta técnica. En 2004, Dixon siguió a 36 pacientes, a los que rebiopsió tras la pérdida de peso con banda gástrica ajustable. Tanto la esteatosis, como la fibrosis y la inflamación mejoraron. La esteatohepatitis no alcohólica que presentaban originalmente 23 pacientes, desapareció o disminuyó en el 82% de ellos. Al inicio, 18 pacientes presentaban fibrosis grado 2 o superior frente a sólo 3 al final del seguimiento ($p<0,01$).¹⁸¹

La mayoría de artículos publicados en los últimos años referentes a los cambios que presenta la histopatología hepática en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, se basan en la técnica del bypass gástrico, ya que hoy día se trata del “gold estándar” siendo el procedimiento de elección en Estados Unidos. Durante la

¹⁷³ Stratopoulos C, Papkonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:1154-60.

¹⁸⁰ Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R, Sledziński Z. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006;5:21-6.

¹⁸¹ Dixon JB, Bhathal N, Hughes K, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.

intervención se confecciona un reservorio gástrico de 15 a 30 ml de capacidad, y la continuidad intestinal se restablece mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux.

La primera publicación tras realizar dicha técnica se llevo a cabo en Dinamarca, en la que Ranlov y Hardt¹⁸² evaluaron a 7 pacientes tras bypass gástrico, y 8 tras gastroplastia. Los resultados de este estudio muestran una mejoría de la esteatosis hepática (desde un 74% de los pacientes hasta un 40%), junto con un marcado descenso en el grado esteatosis al año de la intervención.

Silverman et al¹⁶⁰ en 1995 tomaron biopsias hepáticas en 91 pacientes sometidos a bypass gástrico entre los 2 y los 61 meses postcirugía. Encontraron un descenso de la esteatosis en 65 pacientes, 23 de ellos tenían una histología hepática normal o con cambios mínimos, mientras que sólo 3 pacientes incrementaron la esteatosis. Entre 13 pacientes con fibrosis en la primera biopsia, en 10 de ellos desapareció, y en 1 mejoró. La conclusión principal de dicho estudio fue que la mayoría de la esteatosis hepática y la fibrosis presente se reducía o eliminaba tras el seguimiento en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica mediante bypass gástrico.

Clark et al¹⁸³ estudiaron a 16 enfermos intervenidos mediante bypass gástrico a los que se tuvo que reintervenir tras la pérdida de peso por presentar hernias incisionales, tomándoles una nueva biopsia hepática. En 13 de 16 pacientes (81%) desapareció la esteatosis, mientras que el resto (19%) tenían esteatosis grado 1. Ninguno de ellos presentó incremento de la esteatosis. Observaron también una significativa mejoría de la inflamación. De 15 enfermos con inflamación en el momento de la

¹⁸² Ranlov I, Hardt E. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion* 1990;47:208-14.

¹⁶⁰ Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol.* 1995;104:23-31.

¹⁸³ Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005;13:1180-6.

primera biopsia, 12 mostraron una reducción de grado, y 3 mantuvieron el mismo nivel. Ninguno de ellos presentó empeoramiento en estas lesiones.

Mattar et al describen resultados similares en un estudio de 70 individuos a los que repiten la biopsia hepática tras la pérdida de peso. Las técnicas utilizadas en ellos fueron bypass gástrico en 41, tubulización gástrica en 23 y banda gástrica ajustable en 6. La esteatosis mejoró, pasando desde un 88% a un 8%; la inflamación, desde un 23% a un 2%; y la fibrosis, de un 31% a un 13%.¹⁸⁴

En la Universidad de Alabama¹⁸⁵, en Birmingham, 39 pacientes fueron seguidos tras ser sometidos a bypass gástrico, y se les realizó una biopsia durante la primera intervención y otra tras la pérdida de peso. Se demostró una mejoría tanto en la esteatosis, como en la fibrosis y la inflamación. Así, la esteatosis, que estaba presente en el 89,7% de la población en la primera biopsia, tan sólo se encontró en el 2,6% durante el seguimiento. La esteatohepatitis no alcohólica que afectaba al 58,9 % en la primera biopsia se resolvió en todos los casos. No se demostró en ninguno de estos estudios que la pérdida rápida de peso se asociara con daño hepatocelular o fibrosis avanzada.

Motín et al¹⁸⁶ describieron una mejoría en los resultados tras estudiar a 90 enfermos, a los que se realizó biopsia hepática un año después de someterse a bypass gástrico. El 54,4% de los pacientes presentaban desaparición de la esteatosis, el 27,8% mejoría y el 17,8% se mantuvieron sin alteraciones. En ningún caso se mostró un empeoramiento de las lesiones hepáticas.

¹⁸⁴ Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-7

¹⁸⁵ Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007;17:486-92.

¹⁸⁶ Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005;15:788-93.

Csendes et al,¹⁸⁷ en un estudio reciente, realizaron la biopsia postseguimiento en 16 pacientes al ser intervenirlos de hernia incisional. De 15 pacientes que presentaban alteraciones hepáticas durante el primer estudio histológico, el 66,7% mostraron una histología normal tras 17 meses de seguimiento, un 13,3% mejoró y el 6,7% se mantuvo sin cambios. Tan sólo un paciente mostró progresión histológica desde esteatosis a fibrosis.

La derivación biliopancreática (intervención realizada en nuestro estudio) se basa en una técnica mixta, con una acción restrictiva y una malabsortiva. Esta técnica se ha asociado en algunos casos aislados con fracaso hepático agudo.^{159,189,190}

Tan sólo un artículo describe cual es la evolución de las lesiones histológicas hepáticas tras la pérdida de peso y un seguimiento adecuado en este tipo de intervención quirúrgica. Kral et al¹⁹¹ evaluaron a pacientes que fueron intervenidos con esta técnica, y realizan biopsia postoperatoria a 104 sujetos tras un periodo de seguimiento de 41 meses -siempre coincidiendo con una reintervención quirúrgica por diferentes motivos (colelitiasis, obstrucción intestinal, problemas malabsortivos, eventraciones...)-.

La esteatosis disminuyó significativamente desde un grado de 1,57 a 0,52, disminución que se relacionaba con la pérdida de peso.

Si consideramos la fibrosis, se observó un incremento de la misma en 42 pacientes, una mejoría en 28 de ellos y no hubo cambios en 34. De 18 pacientes que

¹⁸⁷ Csendes A, Smof G, Burgos AM. Histological Findings in the liver before and after gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16:607-11.

¹⁵⁹ Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;87:775-9.

¹⁸⁹ Antal SC. Prevention and reversal of liver damage following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Surg* 1994;4:285-90.

¹⁹⁰ Castillo J, Fábrega E, Escalante CF, Sanjuan JC, Herrera L, Hernánz F, et al. Liver transplantation in a case of steatohepatitis and subacute hepatic failure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *2001;11:640-2.*

¹⁹¹ Kral JG, Thung S, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.

presentaban signos de inflamación en la primera biopsia, ésta desapareció en 11 de ellos, mientras que 10 pacientes sin inflamación previa la desarrollaron en el seguimiento. Con respecto a la cirrosis hepática, 14 pacientes presentaron esta entidad en la primera evaluación. 11 de ellos aceptaron repetir la biopsia tras la pérdida de peso y se observó una mejoría tanto en la fibrosis como en la inflamación. Tres pacientes de los 104 desarrollaron cirrosis tras la reducción de peso. Dos de los cuales presentaban en la primera biopsia una fibrosis grado 3 y el tercero no presentaba fibrosis.

Los resultados de nuestra investigación son similares a los encontrados en la literatura, aunque hay algunas diferencias.

La principal limitación de nuestro trabajo es que la elección de los pacientes que se someten a una segunda biopsia no es aleatorizada. Sólo incluye aquellos que tuvieron que ser intervenidos por eventración entre los 12 y 24 meses de la primera intervención quirúrgica, y los que aceptaron voluntariamente someterse a una punción percutánea guiada radiológicamente como parte de este estudio. En ellos fue en los que se realizó un seguimiento histológico.

Por otra parte, a los intervenidos por hernia incisional, se les tomó una biopsia hepática intraoperatoria (cuña hepática) cuyo volumen es superior al obtenido por punción percutánea guiada por ultrasonografía (cilindro hepático), y esta diferencia puede influir –aumentando su fiabilidad- en la evaluación histológica.

Así, en los últimos años se ha publicado una serie de estudios que muestran que la fiabilidad del diagnóstico histológico depende del tamaño de la muestra analizada. Colloredo et al,¹⁹² en un trabajo que incluía 161 biopsias, concluyeron que la

¹⁹² Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. J Hepatol.2003;39:239-44

interpretación del grado de inflamación y estadio de la fibrosis hepática era más benigno a medida que se valoraba un fragmento más corto o más delgado de la muestra.

Además, como han mostrado diferentes investigaciones, puede existir una gran variabilidad en la interpretación de las lesiones entre los distintos patólogos (variabilidad interobservador), e incluso en un mismo patólogo cuando valora una muestra en diferentes momentos (variabilidad intraobservador). Así, en una reciente publicación, Petz et al¹⁹³ mostraron que la variabilidad interobservador era del 58% y la intraobservador del 56%, y que dicha variabilidad afectaba tanto al grado de actividad como al estadio.

En nuestro estudio la totalidad de las biopsias fueron evaluadas por un único patólogo, por lo que las diferencias histológicas en el seguimiento no se vieron afectadas por la variabilidad interobservador.

Por otra parte, en la muestra de los pacientes de nuestro estudio en los que se realizó seguimiento histológico, tan sólo dos de ellos presentaban fibrosis en la primera biopsia, por lo que es difícil sacar conclusiones con respecto a la evolución de este parámetro histológico.

¹⁹³ Petz D, Klauck S, Röhl FW, Malfertheiner P, Roessner A, Röcken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchow Arch* 2003;442:238-44.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El hígado graso no alcohólico está presente en la mayor parte de nuestros pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, aunque tan sólo un tercio de ellos presentan formas potencialmente progresivas (esteatohepatitis no alcohólica).
2. La diabetes mellitus y la gamma-glutamilttransferasa (GGT) son las únicas variables que se asocian a la presencia de esteatohepatitis no alcohólica. Esto podría ayudar a discriminar qué pacientes con obesidad mórbida pueden presentar lesiones hepáticas potencialmente graves y, por lo tanto, ser subsidiarios de biopsia hepática y/o tratamiento agresivo de su obesidad.
3. La esteatosis hepática se asocia con la presencia de diabetes mellitus, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome metabólico y con la presencia de cifras más altas de alanina aminotransferasa (GPT).
4. Los pacientes con fibrosis hepática muestran cifras más elevadas de alanina aminotransferasa (GPT), gamma-glutamilttransferasa (GGT) y cociente GOT/GPT.
5. La cirugía bariátrica induce una pérdida de peso que se asocia con una mejoría de la patología asociada a la obesidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome metabólico), así como un descenso significativo de las cifras de alanina aminotransferasa (GPT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina.

6. Tras la pérdida de peso, casi la totalidad de nuestros pacientes presentaron mejoría de las lesiones histológicas hepáticas, destacando que la esteatohepatitis no alcohólica desapareció en el 85% de ellos. Por lo tanto, la cirugía bariátrica (técnica Scopinaro) podría ser el tratamiento de primera elección en pacientes obesos mórbidos diagnosticados de esteatohepatitis no alcohólica.

8. GLOSARIO

8. GLOSARIO

AUDC: Ácido Ursodesoxicólico

ADA: Asociación Americana de Diabetes

BR: Bilirrubina

DE: Desviación Estándar

DM: Diabetes Mellitus

EHNA: Esteatohepatitis No Alcohólica

FA: Fosfatasa Alcalina

GGT: Gamma Glutamyltransferasa

GPT: Alanina Aminotransferasa

GOT: Asparto Aminotransferasa

HGNA: Hígado Graso No Alcohólico

HTA: Hipertensión Arterial

IL: Interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEIMC: Porcentaje del exceso de Índice de Masa Corporal perdido

PSP: Porcentaje de Sobrepeso Perdido

RM: Resonancia Magnética

RR: Riesgo Relativo

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

TC: Tomografía Computerizada

TGF: Factor de Crecimiento Tumoral

TNF: Factor de Necrosis tumoral

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

9. BIBLIOGRAFÍA

9.BIBLIOGRAFÍA

- A Gastroenterological Association (AGA). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.
- Alberti KG, Zimmet PZ. The World Health Organization (WHO) consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- Anderson T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- Antal SC. Prevention and reversal of liver damage following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Surg* 1994;4:285-90.
- Anthony GJ, Lord RV, DeMeester T, Crokes PF. The Duodenal Switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003;238:618-28.
- Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120:608-12.
- Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:196-233

- Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li Z-W, Lond JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-8.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
- Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentration are closely correlated to hepatic fat content and hepatic insuline resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;89:200-6.
- Baltasar A, Bou R, Del Río J, Bengochea M, Escrivá C, Miró J, et al. Cirugía bariátrica: resultados largo plazo de la gastroplastia vertical anillada ¿Una esperanza frustrada? *Cir Esp* 1997;62:175-9.
- Ballor DL, Keesey RD. A meta-analysis of the factors affecting exercice-induced changes in body mass, fat mass, and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 1991;15:717-26.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A.. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
- Berson A, Beco VD, Letteron P, Robin M, Moreau C, El Kahwaji J, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitichondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998;114:764-74.
- Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asyntomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003;138:1240-4.
- Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited. *J Hepatol* 2001;35:290-4.

- Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1148-53.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
- Bray GA: Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:907-19.
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157.
- Bray GA, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of obesity*. Nueva York: Marcek Dekker, 1998;31-40.
- Bray GA, Blackburn GL, Fergusson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocr* 2004;89:2583-9.
- Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;14:147-52.
- Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
- Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002;194.
- Buchwald H. 2004 ASBS Consensus Conference. Consensus Conference Statement . Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg* 2005;200:593-604.
- Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:670-5.

- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2000;32: 477-81.
- Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, Iezzoni JC Hespeneide EE, Parks JK, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430-4.
- Castillo J, Fábrega E, Escalante CF, Sanjuan JC, Herrera L, Hernánz F, et al. Liver transplantation in a case of steatohepatitis and subacute hepatic failure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 2001;11:640-2.
- Ceriani R, Bunati S, Morini L. Effects of ursodeoxycholic acid plus diet in patient with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:368.
- Chagnon YC, Perusse L, Weisnager J, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1999 update. *Obes Res* 2000;8:89-117.
- Chalasani N, Gorski J, Asghar M, Asghar A, Foresman B, Hall SD, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:544-50.
- Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Mair KS. Apolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;35:898-904.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.
- Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res.*2005;13:1180-6.

- Colman P, Thomas D, Zimmet P, Welborne T, Garcia P, Moore M. New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *Med J Australia* 1999;170:375-8.
- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-44.
- Crespo J, Cayon A, Hernández M, Mayorga M, Domínguez A, Fernández J, Pons F. Gene expresión of tumor necrosis factor alpha and TNF receptors, p55 and p75, in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1158-63.
- Csendes A, Smof G, Burgos AM. Histological Findings in the liver before and after gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16:607-11.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two”hits”? (editorial). *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
- Day CP. Natural history of NAFDL: Remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;129:375-8.
- Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg* 2003;13:159-60.
- Desai TK. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;118:1071.

- Diehl AM, Goodman Z, Isaac KG,. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics: A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-62.
- Díez I, Martínez C. Cirugía de la obesidad mórbida: medicina basada en la evidencia. *Cir Esp* 2003;74:185-92.
- Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Sleep disturbance and obesity: Changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med* 2001;161:102-6.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- Dixon JB, Bhathal N, Hughes K, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.
- Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006;16:1278-86.
- Dixon JB. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:141-54.
- D'Souza-Gburek SM, Batts K, Nikias G, Wiesner R, Krom R. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. *Liver Transpl Surg* 1997;3:23-27.
- Dski M, Proschan M. The metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1396-8.
- Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029-35.

- Fachini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-9.
- Faintuch J, Matsuda M, Cruz M, Silva M, Teivelis M, Garrido A, et al. Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures. *Obes Surg* 2004;14:175-81.
- Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995;3:435.
- Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:93.
- Fobi MAL. The Fobi pouch operation for obesity. Booklet. Quebec: 13th Annual Meeting ASBS, 1996.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- García C, Martín E, Iacono OL, Fernández M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-24.
- González F, Robertson G. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.
- Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;87:775-9.

- Guma G, Viola L, Thome M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997;26:387.
- Halpern A, Manzini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 2003;4:25-42.
- Halverson JD, Koehler RE. Gastric Bypass: analysis of weight loss and factors determining success. *Surgery* 1981;90:445-55.
- Harlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001;120:544-2767.
- Harnois F, Msika S, Sabaté JM, Mechler C, Jouet P, Barge J, et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16:183-8.
- Harrison SA, Dile AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:3-16.
- Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;36:412.
- Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003;63:2379-94.
- Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-5.
- Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 2000;20:270-9.

- Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-16.
- Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long-term consequences after jejunioileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2493-9.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic european men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
- Isoma B, Alegren P, Tuomi T, Forsen B, Latí K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.
- Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R, Sledziński Z. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006;51:21-6.
- Jiménez AI, Moreno B. Obesidad y SAOS. *Rev Esp Obes* 2004;4:216-22.
- Jeffrey D, Browning MD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;99:292-8.

- John BD, Prithi SB, Norman SH, Paul EO. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.
- John G, Swan N, Simon Biron, Frederic-Simon H, Stefane L, Simon M, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.
- Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
- Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.
- Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and conicity index on predicting coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:424-31.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta ML, Behling C, Conostos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histologic scoring system for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:233.
- Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse C-KJ. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995;322:882-9.
- Kral JG, Thung S, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Leclercq IA, Farrell GS, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-13.
- Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins P, Moser A, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-50.
- Lieve AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, van Baar ME, Verhaar AN, Koes BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology* 2002;41:1155-62.
- Licinio J, Mantzoros C, Negro AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-9.
- Lindor KD, Kowdley V, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Result of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-80.
- Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007;17:486-92.
- Loguercio C, Simone TD, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Chico M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2144-6.

- Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.
- Ludwig J, Mc Gill D, Lindor K. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
- Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:222-6.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA Hunter DJ, Hankinson SE. et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
- Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson JP, Bourne AJ, Couper RT et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-9.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasselli S, Zolol M, Melchlonda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
- Martínez MA, Bellido D, Blay V. Métodos de valoración de la distribución de la grasa corporal en el paciente obeso. *Rev Esp Obes* 2004;2:42-9.
- Martínez JA, Aguado M, Frühbeck G. Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue. *J Physiol Biochem* 2000;56:1-8.

- Marubbio AT, Bruchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976;66:684-91.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Arch Surg* 1982;117:701-6.
- Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-7.
- Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Meinhardt NG, Souto KE, Ulbrich-Kulczynski JM, Stein AT. Hepatic outcomes after jejunoileal bypass: Is there a publication bias? *Obes Surg* 2006;16:1171-8.
- Mensenkamp AR, van Luyn MJA, van Goor H, Bloks V, Apostel F, Greeve J, et al. Hepatic lipid accumulation, altered very low density lipoprotein formation and apolipoprotein E deposition in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice. *J Hepatol* 2000;33:189-98.
- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003;38:414-8.
- Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2026-32.

- Ministerio de Sanidad y Consumo. La Salud de la Población Española en el Contexto Europeo y del Sistema Nacional de Salud. Indicadores de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992;185:1-11.
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketik VA, et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-92.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
- Moreno D. Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:244-54.
- Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005;15:788-93.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The Disease Burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
- Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Res* 2001;2:61-72.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1991;55:615-9.
- Neuschwander-Tetri BA, Candwell SH, Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.

- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;89:1008-17.
- NIH. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of over-weight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda, junio 1999.
- Ong J, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005 15: 310-5.
- Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Obes* 2003;27:1437-46.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000;39:127-44.
- Payne HJ, Wind LT, Commons RT. Metabolic observations in patients with jejuno-colic shunts. *Am J Surg* 1963;106:273-89.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24.
- Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-years prospective analysis. *Lancet* 2005;365:36.

- Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, Rubio JC, Martin A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;39:999-1007.
- Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-69.
- Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005;42:928-40.
- Petz D, Klauck S, Röhl FW, Malfertheiner P, Roessner A, Röcken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchow Arch* 2003;442:238-44.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: Gluttony or sloth?. *BMJ* 1995;311:437.
- Pujol J. Técnicas restrictivas en cirugía bariátrica. *Cir Esp* 2004;75:236-43.
- Ranlov I, Hardt E. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion* 1990;47:208-14.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Reaven GM. Banting lectura 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA, Stukel TA, Mott LA, Greenberg ER et al. Long term morbidity following jejunoileal bypass. The continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995;130:318-25.

- Rubio MA, Moreno C. Dietas de muy bajo contenido calórico: adaptación a nuevas recomendaciones. *Rev Esp Obes* 2004;2:91-8.
- Rucker RD, Horstmann J, Scheider PD, Varco RL, Buchwald H. Comparisons between jejunoileal and gastric bypass operations for morbid obesity. *Surgery* 1982;92:241-9.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
- Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Lombezzi R, Friedman D, et al. The bilio-pancreatic bypass for functional surgical treatment of obesity. *Minerva Med* 1979;70:3537-47.
- Scopinaro N, Gianetta A, Adami GF, Friedman D, Traversa E, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgey* 1996;119:261-8.
- Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Gianetta E, Traversa E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998;22:936-46.
- Scopinaro N, Marionari G, Camerini G, Protolesi F, Papadia F, Murelli F, et al. Energy and nitrogen absorption alter Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* 2000;10:436-41.
- Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Traversa E, Papadia F, Camerini G. Biliopancreatic diversion: two decades of experience. En: Deitel M y Cowan GSM, editores. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto: FD-Communications; 2000. p. 227-58.

- Scott HW. Surgical experience with jejunoileal bypass for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 1979;59:1033-41.
- Sherene S, Anna P, Scott F, Krista L, Chris W, Stephen G, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing non-alcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obesity surgery* 2004;14:54-9.
- Silverman EM, Sapala JA Appelman HD. Regresión of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995;104:23-31.
- Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.
- Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K, Mead N, Nikiforidis G. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2002;12:551-8.
- Skroubis G, Anesidis S, Kehagias I, Mead N, Vgenas K, Kalfarentzos F. Roux-en-Y gastric bypass versus a variant of biliopancreatic diversion in a non-superobese population: prospective comparison of the efficacy and the incidence of metabolic deficiencies. *Obes Surg* 2006;16:488-95.
- Sociedad española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996;107:782-7.
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97.

- Sonnenberg GE, Krakower AH. A novel pathway to the manifestations of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12:180-6.
- Soto A, Bellido D, Martínez M, Buño M, Vidal O. Factores pronósticos del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes* 2004;2:294-304.
- Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:244-51.
- Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-8.
- Stech SG, Gordon FD, Chropa S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
- Stratopoulos C, Papkonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:1154-60.
- Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003;7:435-51.
- Szezepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by ¹H spectroscopy: Validation in vivo. *Am J Physiol* 1999;276:977-89.
- Teri MR, James OF, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
- Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.

- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Söström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2001;27:155-61.
- Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* 1999;23:22-8.
- Vorona RD, Winn MP, Babianeau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005;165:25.
- Waddwn TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000;84:441-61.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
- Watanabe A, Kobayashi M, Yoshitomi S, Nagashima H. Liver fibrosis in obese patients with fatty livers. *J Med* 1989;20:357-62.
- Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: Past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2462-9.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
- WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductiva Health. Obesity. Preventing and managingthe gloval epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio, 1997. Ginebra WHO, 1998.
- Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic costs of obesity in the United Status. *Obes Res* 1995;3:49-56.

- Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35:746-52.
- Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi R, Dallaglio E, Passeri M, Reaven GM. Hyperinsulinemia, obesity, and síndrome-X. *J Int Med Res* 1994;235:51-6.
- Zhang Y, Proenca R, Meffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Natura* 1994;372:425-31.
- Zugasti A, Moreno B. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Obes* 2005;3:89-94.