

TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DE LA GASTRECTOMÍA VERTICAL SOBRE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA A TRAVÉS DE VALORACIÓN MEDIANTE DISTINTAS TÉCNICAS DE IMAGEN MÉDICA (Ecografía, Tomografía Computarizada y Espectroscopia por Resonancia Magnética) EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS

Autora:

Ana Moreno Posadas

Director:

Prof.Dr.D. Jaime Ruiz-Tovar Polo

**Programa de Doctorado en Investigación Clínica y
Traslacional en Enfermedades de Alta Prevalencia**

2021

A mi director de tesis; sin él este proyecto no sería hoy una realidad.

A los pacientes; sin ellos nuestra profesión no tendría sentido.

A mis hijos; ellos han sido, sin saberlo, el motor de mi vida.

A Arturo; por aquel café...

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABLAS.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	14
I. INTRODUCCIÓN.....	19
1. LA OBESIDAD.....	21
1.1 Definición de obesidad.....	21
1.2 Prevalencia de obesidad.....	25
1.3 Fisiopatología de la obesidad.....	29
1.4 Patogénesis de la obesidad.....	35
1.5 Costes de la obesidad.....	49
1.6 Tratamiento de la obesidad.....	50
2. CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	57
2.1 Tipos de cirugía bariátrica.....	59
2.2 Inconvenientes de la cirugía bariátrica.....	86
2.3 Ventajas de la cirugía bariátrica.....	88
3. ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA.....	89
3.1 Definición.....	89
3.2 Prevalencia.....	91
3.3 Consecuencias.....	93
3.4 Causas de la EHGNA.....	100
3.5 Tratamiento de la EHGNA.....	105
3.6 Cirugía bariátrica y EHGNA.....	110
3.7 Diagnóstico de la EHGNA.....	113
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	123
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	125

III. OBJETIVOS.....	127
1. OBJETIVOS.....	129
IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....	131
1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	133
1.1 Sujetos a estudio.....	133
1.2 Tamaño muestral.....	135
1.3 Fuente de datos.....	135
1.4 Cálculo de los índices.....	135
1.5 Variables.....	136
1.6 Evaluación preop del paciente por el equipo multidisciplinar.....	140
1.7 Técnica quirúrgica.....	141
1.8 Seguimiento.....	144
1.9 Remisión de comorbilidades.....	144
1.10 Estudio ecográfico.....	145
1.11 Estudio mediante Tomografía Computarizada.....	146
1.12 Resonancia Magnética.....	147
1.13 Aspectos éticos y legales.....	148
1.14 Análisis estadística.....	148
V. RESULTADOS.....	151
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	153
1.1 Edad y sexo.....	153
1.2 Antecedentes personales.....	153
1.3 Estilo de vida.....	155
1.4 Evolución de la obesidad.....	156
1.5 Hallazgos exploratorios preoperatorios.....	157
1.6 Variables ecográficas preoperatorias.....	157
1.7 Variables preoperatorias determinadas mediante TCMD.....	158

1.8 Variables preop determinadas mediante espectroscopia por RM.....	159
1.9 Variables analíticas preoperatorias.....	160
1.10 Intervención quirúrgica.....	167
1.11 Hallazgos exploratorios a los 6 meses de la cirugía.....	167
1.12 Variables ecográficas postoperatorias a los 6 meses de la cirugía.....	168
1.13 Variables postoperatorias determinadas mediante TCMD.....	168
1.14 Variables postoperatorias determinadas mediante RM.....	169
1.15 Variables analíticas postoperatorias.....	170
2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	177
2.1 Diferencias entre valores pre y postoperatorios.....	177
2.2 Correlaciones.....	180
VI. DISCUSIÓN.....	185
1. PÉRDIDA DE PESO.....	187
2. PARÁMETROS CARDIOMETABÓLICOS.....	189
3. ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.....	194
4. BIOMARCADORES.....	200
5. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE LA EHGNA.....	202
6. CORRELACIONES.....	205
VII. CONCLUSIONES.....	209
CONCLUSIONES.....	211
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	213
1. BIBLIOGRAFÍA.....	215

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Evolución del balance energético.....	26
Figura 2 Evolución por regiones sobrepeso y obesidad	27
Figura 3 Consumo de alimentos ultra-procesados en países con una economía medio alta y medio baja	32
Figura 4 Patrón de actividad física realizada por un adulto durante 24 horas	34
Figura 5 Relaciones entre el grado de obesidad y los dominios del cuestionario SF-6	46
Figura 6 Prevalencia de patologías en función del IMC	47
Figura 7 Probabilidad de mortalidad en función del IMC.....	48
Figura 8 Efectos del uso de fármacos, el estilo de vida y la combinación de ambos sobre la Pérdida de peso.....	55
Figura 9 Banda gástrica ajustable	64
Figura 10 Gastrectomía vertical	68
Figura 11 Derivación biliopancreática	74
Figura 12 Derivación biliopancreática con cruce duodenal	79
Figura 13 Bypass gástrico en Y de Roux	82
Figura 14 Porcentaje del EPP en función de la cirugía efectuada	88
Figura 15 A) Hígado normal; B) Esteatosis no alcohólica; C) Esteatohepatitis no alcohólica	91
Figura 16 Patogénesis de la EHGNA. EHGNA, enfermedad del hígado graso no Alcohólica	100
Figura 17 Prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólica y Kilocalorías disponibles per cápita	102
Figura 18 Prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólica en función del índice de masa corporal	104
Glucosa	
alcohólica en función de la pérdida de peso	105
Figura 20 Recomendaciones para realizar la bipsia hepática	115
Figura 21 Colocación de los trócares para la realización de la gastrectomía vertical	142
Figura 22 Edad participantes	153
Figura 23 Tiempo de evolución de la obesidad	156

Figura 24 Glucosa	161
Figura 25 Hemoglobina glicosilada	162
Figura 26 Colesterol HDL	162
Figura 27 Colesterol LDL	163
Figura 28 Colesterol total	163
Figura 29 Triglicéridos	164
Figura 30 Dímero D	164
Figura 31 Proteína C-reactiva	165
Figura 32 Transaminasa glutámico- oxalacética (GOT)	165
Figura 33 Transaminasa glutámicopirúvica (GPT)	166
Figura 34 Vitamina D	166
Figura 35 Glucosa postoperatoria	171
Figura 36 Hemoglobina glicosilada postoperatoria	172
Figura 37 Colesterol HDL postoperatorio	172
Figura 38 Colesterol LDL postoperatorio	173
Figura 39 Colesterol total postoperatorio	173
Figura 40 Triglicéridos postoperatorios	174
Figura 41 Dímero D postoperatorio	174
Figura 42 Proteína C reactiva postoperatoria	175
Figura 43 Transaminasa glutámico- oxalacética (GOT) postoperatoria	175
Figura 44 Transaminasa glutámicopirúvica (GPT) postoperatoria	176
Figura 45 Vitamina D postoperatoria	176
Figura 46 Evolución del grado de esteatosis mediante ecografía	177
Figura 47 Evolución del grado de esteatosis mediante tomografía computarizada .	178
Figura 48 Evolución del grado de esteatosis mediante espectroscopia por resonancia magnética	179

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Definición de obesidad basada en el índice de masa corporal	23
Tabla 2 Identificación del síndrome metabólico	40
Tabla 3 Clasificación del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño	41
Tabla 4 Características técnicas quirúrgicas en cirugía bariátrica	89
Tabla 5 Sistema de puntuación para la enfermedad del hígado graso no alcohólica	90
Tabla 6 Antecedentes personales	154
Tabla 7 Patrones alimentarios	155
Tabla 8 Hallazgos exploratorios preoperatorios	157
Tabla 9 Grado de esteatosis evaluado mediante ecografía	157
Tabla 10 Variables determinadas mediante TAC	158
Tabla 11 Gradación cualitativa de la esteatosis hepática en función de la afectación de los vasos sanguíneos mediante TAC	158
Tabla 12 Variables determinadas mediante espectroscopia por RM	159
Tabla 13 Gradación cuantitativa de la esteatosis hepática en base al porcentaje de lípidos intrahepatocitarios mediante espectroscopia por RM	159
Tabla 14 Resultados analíticos preoperatorios	160
Tabla 15 Hallazgos exploratorios postoperatorios	167
Tabla 16 Grado de esteatosis postoperatoria evaluado mediante ecografía	168
Tabla 17 Variables postoperatorias determinadas mediante TAC	168
Tabla 18 Gradación cualitativa de la esteatosis hepática postoperatoria en función de la afectación de los vasos sanguíneos mediante TAC	169
Tabla 19 Variables postoperatorias determinadas mediante espectroscopia por RM	169
Tabla 20 Gradación cuantitativa de la esteatosis hepática postoperatoria en base al porcentaje de lípidos intrahepatocitarios mediante espectroscopia por RM	170
Tabla 21 Resultados analíticos postoperatorios	170
Tabla 22 Valores antropométricos pre y postoperatorios	177
Tabla 23 Comparación de valores pre y postoperatorios obtenidos mediante Tomografía computarizada	178

Tabla 24 Comparación de valores pre y postoperatorios obtenidos mediante espectroscopia por resonancia magnética	179
Tabla 25 Variables analíticas pre y postoperatorias	180
Tabla 26 Grados de esteatosis hepática en función de su método de evaluación	182

LISTA DE ABREVIATURAS

BG	Bypass gástrico.
CB	Cirugía bariátrica.
CD	Cruce duodenal.
DB	Derivación biliopancreática.
DMT2	Diabetes mellitus tipo II.
EHGNA	Enfermedad del hígado graso no alcohólica.
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica.
EPP	Exceso de peso perdido.
ERM	Espectrometría de resonancia magnética.
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica.
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética.
GV	Gastrectomía vertical.
HbA1c	Hemoglobina glicosilada.
HGNA	Hígado graso no alcohólico.
IMC	Índice de masa corporal.
Kcal	Kilocalorías.
LIH	Lípidos intrahepatocitarios.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
SAHS	Síndrome de apnea/hipopnea del sueño.
TCMD	Tomografía computarizada.

RESUMEN

Introducción

La obesidad mórbida se asocia a distintas comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II, que comprometen seriamente el estado de salud de los individuos. Se ha demostrado que por medio de la gastrectomía vertical se producen mejoras en estas variables, generando reducciones en las cifras de tensión arterial, dislipidemias, glucemias y de los niveles de esteatosis hepática, por lo que se considera una técnica quirúrgica válida para el tratamiento de la obesidad mórbida.

Actualmente la técnica de evaluación de la esteatosis hepática en pacientes bariátricos se encuentra en discusión. El método *gold standard* es la biopsia hepática. Sin embargo presenta ciertos inconvenientes, ya que es altamente invasivo y supone además un elevado coste. Por tanto, se hace necesario encontrar otros métodos para la evaluación de la esteatosis hepática, que conlleven un menor coste y menor riesgo para el paciente.

Objetivos

El presente trabajo va a tener tres objetivos principales:

- 1) Determinar la incidencia y grado de esteatosis hepática de forma pre y postoperatoria
- 2) Comparar el rendimiento diagnóstico de ecografía, tomografía computarizada y espectroscopia por resonancia magnética en la valoración de esteatosis hepática en pacientes obesos mórbidos sometidos a gastrectomía vertical como procedimiento bariátrico
- 3) Correlacionar el grado de esteatosis hepática con los niveles séricos de transaminasas.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo de todos los pacientes diagnosticados de OM y sometidos a gastrectomía vertical laparoscópica como tratamiento para la OM en el Hospital General Universitario de Elche durante el período comprendido entre Marzo de 2013 y Julio de 2014.

Resultados

Pérdida de peso

De manera preoperatoria, los pacientes mostraron un peso medio de $124 \pm 20,7$ kg, con un índice de masa corporal de $49,1 \pm 7,3$ Kg·m². El seguimiento efectuado reportó cómo a los 6 meses de la gastrectomía vertical, los pacientes tuvieron reducciones en ambas variables, disminuyendo su peso medio hasta $85,5 \pm 14,8$ kg ($p = 0,000$), y el índice de masa corporal hasta $32,4 \pm 4,8$ Kg·m² ($p = 0,000$), significando esto un porcentaje del exceso de peso perdido de un 68,2%.

Parámetros cardiometabólicos

A los 6 meses de la cirugía, los pacientes mostraron reducciones significativas en parte de las variables analizadas. Los niveles de glucemia disminuyeron de $110,45 \pm 25,5$ mg/dl a $96,4 \pm 15,8$ mg/dl ($p = 0,02$), mientras que los niveles de hemoglobina glicosilada tuvieron una disminución de un $5,9 \pm 1$ % de manera preoperatoria a $5,3 \pm 0,4$ % de manera postoperatoria ($p = 0,003$). Otra variable a destacar es la vitamina D, que de manera previa a la cirugía mostraba unos niveles de $18,6 + 8,5$ ng/ml, aumentando hasta $25,4 \pm 12$ ng/ml a los 6 meses de la cirugía ($p = 0,011$).

Esteatosis hepática no alcohólica

Se observaron disminuciones significativas del volumen hepático evaluado tanto por tomografía computarizada, reduciéndose de 1967 ± 541 ml a $1506 \pm 238,5$ ml a los 6 meses de la cirugía ($p = 0,000$), como por espectroscopia por resonancia magnética, con una disminución de $1999,9 \pm 436,2$ ml a $1568 \pm 170,3$ ml ($p = 0,000$). A su vez, la cantidad de lípidos intrahepatocitarios descendió de un $14,2 \pm 15,4\%$ de manera previa a la cirugía a un $4,3 \pm 3,2\%$ a los 6 meses de la misma ($p = 0,000$).

Las ecografías preoperatorias reportaron que el 73,9% de los pacientes padecían de esteatosis hepática, mientras que, a los 6 meses de la cirugía, esta cifra descendió hasta un 8,6% ($p = 0,003$).

Biomarcadores

Respecto a los biomarcadores analizados, la transaminasa glutámico-oxalacética y la transaminasa glutamicopirúvica, disminuyeron de manera significativa reduciéndose de $23,4 \pm 5,4$ IU/l a $17,9 \pm 4$ IU/l ($p = 0,001$) y de $29,8 \pm 10,5$ IU/l hasta $19,8 \pm 7,7$ IU/l ($p = 0,006$) respectivamente.

Técnicas evaluación esteatosis hepática

De manera previa a la cirugía, el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios evaluado mediante espectroscopia por resonancia magnética se asoció con la densidad hepática ($r = 0,728$; $p = 0,011$) y con el volumen hepático ($r = 0,726$; $p = 0,011$) establecidos mediante tomografía computarizada.

A los 6 meses de la cirugía, esta asociación se mantiene.

Correlaciones

De manera preoperatoria, el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios mostró correlaciones altas, positivas y significativas con los niveles de GOT ($r = 0,742$; $p = 0,022$) y GPT ($r = 0,668$; $p = 0,049$).

Conclusiones

- La incidencia de esteatosis hepática preoperatoria es del 73,9% mediante ecografía, 69,6% mediante TCMD y 63,6% mediante ERM.

La incidencia de esteatosis postoperatoria es del 8,6% mediante todas las técnicas.

- De manera previa a la cirugía, tanto la ecografía como la tomografía computarizada y la espectroscopia por resonancia magnética muestran un alto rendimiento diagnóstico.

En la valoración postoperatoria, la ecografía y la espectroscopia por resonancia magnética mantienen un alto rendimiento diagnóstico, mientras que la tomografía computarizada es útil en el diagnóstico de esteatosis, pero pierde valor clínico para establecer el grado de esteatosis, con tendencia a sobreestimarlos.

- La cuantificación de lípidos intrahepatocitarios preoperatoria se correlaciona con los niveles de transaminasas, mientras que la cuantificación de lípidos intrahepatocitarios postoperatoria se correlaciona con los niveles de colesterol sérico.

I. INTRODUCCIÓN

1. LA OBESIDAD

1.1 Definición de obesidad

La obesidad ha estado presente en la sociedad desde la época antigua. Ya en el año 500 AC, el médico y cirujano indio Sushruta, describió una enfermedad a la que denominó “Madhu-meha”, y que generaba que los individuos que la padecían siguieran una dieta que se calificó como nociva, en la que se aumentaba la ingesta calórica, provocando así la obesidad. A su vez, asoció esta patología a un incremento de la diabetes mellitus ¹.

Más adelante, en la Roma clásica, Galeno (129-200 DC) proporcionó la primera definición del término obesidad mórbida (OM): *polysarkos* (*poly*: mucho; *sarkos*: carne). Dicho médico describió también diversos efectos asociados a este estado, como problemas respiratorios u obstétricos ².

Actualmente, el concepto de obesidad ha cambiado en gran medida. Por un lado, son bien conocidos los efectos perjudiciales que provoca en la salud, y por otro, se han aportado varias definiciones, así como distintas formas de medirla.

La organización mundial de la salud (OMS) definió la obesidad como el exceso de masa grasa que se asocia a un elevado riesgo en la salud de los individuos ³. Además de aportar dicha definición, elaboró una clasificación con el objetivo de facilitar la detección de sobrepeso y obesidad, basada en el índice de masa corporal (tabla 1) ^{3,4}.

Aunque la OMS define la obesidad como un exceso de masa grasa, en su clasificación no emplea dicho factor, sino el índice de masa corporal (IMC). Esto se debe a la facilidad de tomar esta medida, que solo precisa de la altura y el peso de los sujetos. En contra, detectar la masa grasa genera una dificultad mayor a los profesionales del ámbito sanitario, debido

a que se necesita de un material específico, del cual, en la mayoría de ocasiones no se dispone.

El IMC es un excelente indicador del estado de salud de los individuos. Se ha demostrado que cuanto mayor es este índice, mayor prevalencia de comorbilidades y mayor tasa de mortalidad existen. Aunque inicialmente se propuso este modelo para clasificar a los sujetos en función de su peso y así determinar el grado de riesgo para su salud, en la actualidad se ha comprobado que, además del peso y de la grasa total que presenta un individuo, es de gran importancia cómo se distribuye esta grasa en el organismo. Los estudios que se han realizado en las últimas décadas sobre este tema han determinado que la grasa que se ubica en la zona central del cuerpo (obesidad central), especialmente la grasa visceral, provoca un gran riesgo para la salud. De hecho, la grasa visceral es un predictor independiente de patologías como la hipertensión arterial, las alteraciones del metabolismo glucémico, las dislipidemias o el infarto de miocardio ⁵⁻⁸. En conclusión, la grasa visceral es una medida más precisa que la grasa total en la detección del riesgo cardiovascular y de distintas complicaciones metabólicas ^{9,10}.

Con el objetivo de comprender las distintas formas de detectar la obesidad, a continuación se van a detallar diferentes medidas que existen y las ventajas que ofrece cada una de ellas.

1.1.1 Índice de masa corporal

El IMC se refiere al peso (en kilogramos) dividido entre la altura (en metros al cuadrado). Este índice se obtuvo por primera vez en 1932 por Adolphe Quetelet, y se denominó Quetelet Index ¹¹. Aunque en un primer momento, este índice no se empleó para determinar el grado de obesidad, en la década de 1970 se asoció a la obesidad y se le cambió su denominación a IMC ¹². Y desde ese momento se han realizado gran cantidad

de estudios que asocian el IMC a distintos riesgos para la salud. Dichos estudios han demostrado que a mayor IMC, existe mayor riesgo de padecer determinadas comorbilidades, como hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) o diabetes mellitus tipo II (DMT2). A partir de un IMC superior a 25 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, el aumento en 5 unidades incrementa en un 29% la mortalidad, en un 41% la mortalidad cardiovascular y en un 210% la mortalidad relacionada con la diabetes ¹³.

Por lo tanto, se observa que a partir de un IMC superior a 25 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ aumenta el riesgo de padecer distintas patologías, siendo este aumento mayor cuando el IMC es superior a 30 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$. En función de estas características, la OMS estableció unos puntos de corte para detectar la obesidad⁴, así como sus distintos grados, los cuales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Definición de obesidad basada en el índice de masa corporal.

Índice de masa corporal ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	
Clasificación	Puntos de corte ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)
Bajo peso	<18,5
Delgadez severa	<16.00
Delgadez moderada	16.00 - 16.99
Delgadez leve	17.00 – 18.49
Peso normal	18.50 - 24.99
Sobrepeso	≥ 25.00
Preobesidad	25.00-29.99
Obesidad	≥ 30.00
Obesidad tipo I	30.00-34.99
Obesidad tipo II	35.00-39.99
Obesidad tipo III (mórbida)	≥ 40.00

1.1.2 Perímetro de cintura

El perímetro de cintura aporta una información muy valiosa, ya que, como se ha dicho anteriormente, la manera en la que se distribuye la grasa es tan importante o más que la cantidad de grasa total del organismo, siendo de gran riesgo la grasa que se acumula en la zona abdominal. De hecho, el perímetro de cintura ha mostrado mayor grado de asociación que el IMC y el porcentaje de masa grasa con distintos parámetros cardiometabólicos, como la presión arterial, la dislipidemia o los niveles de glucemia ¹⁴. Respecto a los puntos de corte para determinar la obesidad en función a este parámetro, la Federación Internacional de Diabetes ha determinado que en la población europea, un perímetro de cintura igual o superior a 94 cm en hombres y a 80 cm en mujeres es un indicador de riesgo y ha sido considerado como obesidad central ¹⁵. No obstante, estos puntos de corte difieren de unos países a otros, y en Estados Unidos se ha definido la obesidad central como un perímetro de cintura igual o superior a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres ¹⁶.

1.1.3 Índice cintura-cadera

Otro parámetro que se usa para definir la obesidad es el índice cintura-cadera. Para determinarlo se divide el perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera (ambos valores en centímetros). Dicho índice muestra una fuerte correlación con la grasa intra-abdominal, y se determina que cuando este cociente es igual o superior a 1 en hombres o a 0,85 en mujeres, está indicando una acumulación excesiva de grasa intra-abdominal ¹⁷. Al igual que el perímetro de cintura, este cociente ha demostrado ser un potente predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad ¹⁸. Sin embargo, al no tener en cuenta la altura ni el peso de los sujetos, esta medida presenta ciertas limitaciones. Por

ejemplo, pacientes con un mismo perímetro de cintura, pero con una altura más baja, presentan un riesgo cardiovascular más elevado ¹⁹.

1.1.4 Índice cintura-altura

Este índice se calcula dividiendo el perímetro de cintura entre la altura de los individuos, medidos ambos en las mismas unidades. Es una medida que se está empleando más en los últimos años, ya que está mostrando una mayor precisión que otros índices respecto a sus asociaciones con determinados parámetros cardiometabólicos. En un meta análisis en el que se incluyeron más de 500.000 personas se concluyó que el índice de cintura-altura mostraba una mayor asociación que el IMC respecto a la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y la mortalidad global ²⁰. Por otro lado, en otro estudio realizado en aproximadamente 36.000 individuos, el índice de cintura-altura mostró correlaciones más elevadas que el perímetro de cintura y el IMC en todos los parámetros cardiometabólicos evaluados ²¹. Igualmente, para este índice también se han establecido unos puntos de corte, considerando un ratio $\geq 0,5$ como indicador de riesgo cardiometabólico ²¹.

Otros estudios han establecido diferentes valores en función del género, indicando que índices ≥ 0.53 en hombres y ≥ 0.50 en mujeres se asocian a mayor riesgo cardiovascular, mientras que índices ≥ 0.52 en hombres y de ≥ 0.53 en mujeres se correlacionan con el riesgo de presentar diabetes mellitus²².

1.2 Prevalencia de obesidad

En las últimas décadas se han producido grandes avances como la mecanización de las industrias, la introducción de los avances tecnológicos en los trabajos o nuevos métodos de transporte, que han transformado completamente la sociedad. Estos cambios se empezaron a producir a partir de la década de 1960, en la que los individuos empezaron

a realizar actividades que requerían un menor gasto calórico. A su vez, a partir de 1970, se inició la comercialización de productos alimenticios ricos en carbohidratos y grasas con alto aporte calórico, derivando en el aumento del número total de calorías ingeridas diariamente ²³.

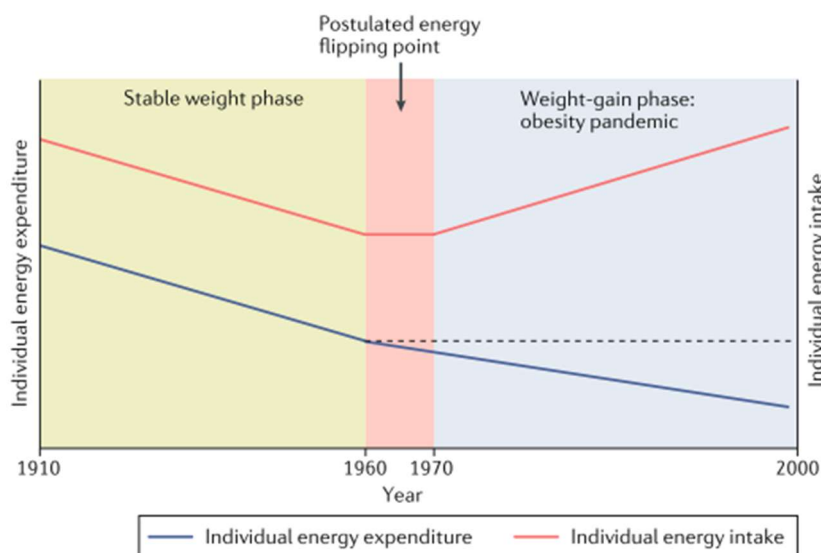


Figura 1 Evolución del balance energético ²³.

Desde este momento, en el que se combina un menor gasto energético con una mayor ingesta calórica (figura 1), los niveles de obesidad empezaron a aumentar en gran medida, hasta que ésta se ha convertido en una pandemia. En Estados Unidos, en poco más de 2 décadas (entre los años 1976 y 2002), la tasa de obesidad se duplicó, aumentando de un 15.1% a un 31.1 % ²⁴.

Aunque es cierto que Estados Unidos es el país en el que los niveles de obesidad se han incrementado en mayor medida, estos aumentos se han producido en todas las regiones del mundo. Entre 1980 y 2015, los niveles de obesidad han crecido de un 12.9% a un 28.3% en Sudamérica, de un 1.7% a un 6.2% en el sudeste asiático y de un 6.2 a un 12.7% en África ²⁵. Referente a la prevalencia mundial, un reciente estudio determinó que, entre 1975 y 2016, el número de mujeres obesas aumentó de 69 a 390 millones, mientras que

en hombres fue de 31 a 281 millones ²⁶. Todo esto refleja que actualmente la prevalencia de sobrepeso ha alcanzado el 38.5% en hombres y el 39.4% en mujeres, mientras que la de obesidad ha llegado a un 10.1% y un 14.8% en hombres y mujeres respectivamente ²⁵. En la literatura científica no se refleja ninguna evidencia de que esta tendencia vaya a cambiar y se estima que para el año 2030 el 57.8% de la población mundial presentará sobrepeso y el 19.7% obesidad ²⁷.

En Europa se observa una tendencia similar a la mostrada en otras regiones del mundo, con un 59.6% de la población con sobrepeso y un 22.9% con obesidad ²⁵. Desafortunadamente, en España se ha seguido la misma tendencia y en sujetos adultos, entre los años 1987 y 2012, los niveles de sobrepeso alcanzaron al 35.8% de la población, mientras que la obesidad aumentó de un 8% a un 16.5% ²⁸.

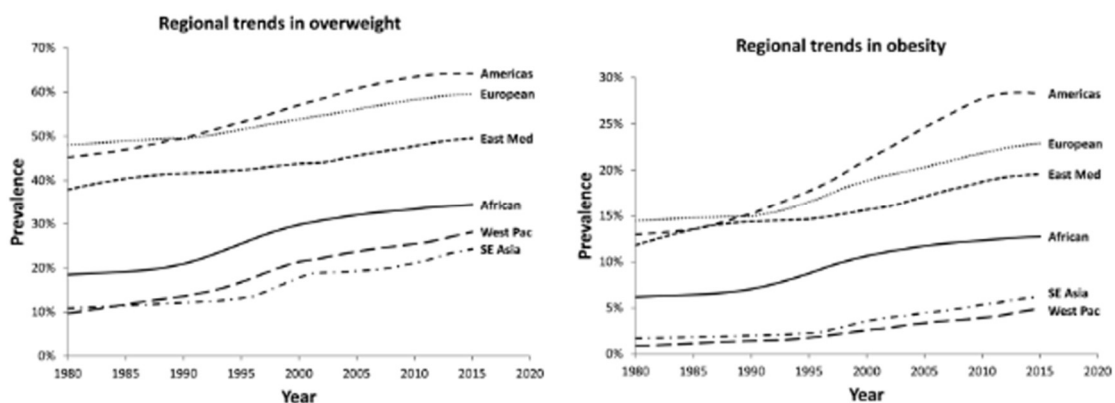


Figura 2 Evolución por regiones sobrepeso y obesidad ²⁵.

Junto a esto hay que destacar que los niveles de obesidad no han aumentado solamente en adultos, sino que niños y adolescentes también se han visto afectados por esta pandemia. Entre 1976 y el año 2002, en Estados Unidos, los niveles de sobrepeso en niños aumentaron de un 6,5% a un 15.8%, mientras que en adolescentes este incremento fue de un 5% a un 16.1% ²⁴. A nivel mundial se objetiva que entre 1975 y 2016 los niveles de obesidad en niños y adolescentes de entre 5 y 19 años han aumentado de un 0.7% a un

5.6% en chicas y de un 0.9% a un 7.8% en chicos ²⁶. En Europa los adolescentes han aumentado su peso en 1 kg·m² cada década ²⁶, existiendo en la actualidad un 6.8% y un 7.3% de obesidad infantil en niñas y niños, respectivamente ²⁹. En España, aproximadamente un 29% de adolescentes entre 12 y 16 años presentan sobrepeso u obesidad ³⁰, mientras que en niños entre 2 y 10 años el porcentaje de sobrepeso se encuentra en un 13,1% y obesidad en un 5.6% ²⁹.

Aunque se ha mostrado una excesiva prevalencia de sobrepeso y obesidad, el problema es aún mayor, ya que la OM también está aumentando en gran medida.

Esto genera un gran riesgo debido a que los pacientes con este tipo de obesidad presentan una esperanza de vida de 9.1 años inferior en comparación con personas que tienen un peso normal (25.0–29.9 kg·m²) ³¹. En la actualidad, algunos estudios han estimado que en Estados Unidos hay un 6.19 % de individuos adultos con OM ³², mientras que se ha alcanzado el 8.4% en países como Reino Unido ³¹ o el 5.7% en hombres de entre 30-39 años en Australia ³³. A su vez, en España entre los años 1993 y 2006, la prevalencia de obesidad mórbida tuvo un incremento relativo por año de un 4% en mujeres y de un 12% en hombres ³⁴.

Por tanto, se debe tener presente el riesgo que la OM genera para la salud y tratar de revertir esta tendencia, ya que en países como Estados Unidos se estima que para el año 2030 uno de cada 4 adultos (concretamente un 24.2%), padecerá OM ³⁵. A todo esto debemos añadir que los porcentajes descritos están infraestimados, dado que muchos de estos pacientes se encuentran reclusos en sus domicilios, por lo que son casos desconocidos para las autoridades sanitarias y, en consecuencia, no están incluidos en las estadísticas.

1.3 Fisiopatología de la obesidad

Principalmente las ganancias de peso y, concretamente la obesidad, se generan debido a un balance energético positivo que se produce de manera prolongada ocasionando un exceso de masa grasa ³⁶. Sin embargo, la incidencia de la obesidad no se debe a un solo factor y en la actualidad está ampliamente demostrado que se deriva de un componente multifactorial. Aunque existen determinadas mutaciones como la del gen melanocortin-4 receptor (MC4R), que generan por sí mismas la OM en un individuo, esto no es el factor principal para el desarrollo de la obesidad ³⁷. Este gen, aunque es el más comúnmente mutado, solo afecta a un 4% de los pacientes obesos mórbidos ³⁸. Por lo tanto, se debe buscar el origen de estos niveles tan elevados de obesidad que presenta la sociedad actual en otros factores como el estilo de vida de los individuos, que viene determinado principalmente por el sedentarismo y la excesiva ingesta calórica.

1.3.1 Factores genéticos

Aunque determinados factores genéticos pueden influir en la ganancia de peso, se ha demostrado que no son determinantes. Distintos estudios han llegado a mostrar que los factores hereditarios pueden incidir en un 45-70% del IMC ³⁹ y que pueden aumentar el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad entre un 5,5% y un 10,8% respectivamente. No obstante, el polimorfismo de un solo nucleótido únicamente influye en un 0,9% en la variación del IMC ⁴⁰. A su vez, como hemos mencionado anteriormente, una de las mutaciones más comunes, la del receptor de melanocortina tipo 4, que puede provocar problemas de obesidad, sólo está presente en un 4% de los pacientes con OM ³⁸.

Por lo tanto, se considera que es la interacción con el entorno, sobre todo si se está en un ambiente obesogénico, lo que genera un mayor riesgo de padecer obesidad ⁴¹.

Además, en la última década, se está demostrando que esta interacción con el entorno puede cambiar la expresión génica, generando una mayor predisposición a la obesidad ⁴².

En la actualidad, se han detectado distintos tipos de alteraciones genéticas que pueden incidir en la obesidad, dependiendo de la afectación de uno o varios genes (obesidad monogénica y poligénica).

1.3.1.1 Obesidad monogénica

Se hace referencia a este tipo de obesidad cuando existe la presencia de la mutación de un solo gen. La prevalencia de esta alteración no es muy común y solamente se encuentra en un 5% de los casos de obesidad ⁴¹. Hasta la fecha se han identificado 11 mutaciones que pertenecen a la obesidad monogénica: *CRHR1*, *CRHR2*, *GPR24*, *LEP*, *LEPR*, *MC3R*, *MC4R*, *NTRK2*, *POMC*, *PSCK1*, y *SIMI* ⁴¹. Estas mutaciones generan determinados inconvenientes en los sujetos que las padecen como un menor gasto metabólico basal ⁴³ o una menor sensación de saciedad ⁴⁴. Algunos ejemplos de los efectos de estas alteraciones son los siguientes ⁴³⁻⁴⁵:

- *Gen de leptina*: bajos niveles de leptina y obesidad extrema.
- *Gen “kinase suppressor of Ras 2”*: se asocia a una baja tasa metabólica basal.
- *Gene Leptina-propiomelanocortina*: carencia de melanocito-estimulante eficaz y OM asociada al déficit de hormona adrenocorticotropa.
- *Gen del receptor de melanocortina de tipo 4*: baja sensación de saciedad.

1.3.1.2 Obesidad poligénica

Este tipo se refiere a alteraciones en diversos genes ⁴⁶. Aunque es más frecuente que la obesidad monogénica, sus efectos en el organismo no son tan grandes ⁴⁷. En la actualidad, se han identificado 127 genes asociados con la obesidad ⁴⁸. De todos estos, 23 de ellos se

han mostrado especialmente relevantes a este respecto: *ACE, ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, DRD2, FTO, GNB3, HTR2C, IL6, INS, LDLR, LEP, LEPR, LIPE, MC4R, NR3C1, PPARG, RETN, TNFA, UCPI, UCP2, UCP3, y VDR* ⁴¹.

A continuación se destacan los que más influyen en la incidencia de la obesidad ⁴⁷:

- *Receptores β -adrenérgicos*: Disminución en el gasto de energía y la lipólisis.
- *Mutación en la familia de genes de proteínas de desacoplamiento*: Se expresa en el tejido adiposo marrón y contribuye a la termogénesis. Importante incidencia en el gasto metabólico basal.
- *Mutación del gen SLC6A14*: Controla el proceso de síntesis de serotonina, lo que puede afectar al control del apetito y al balance energético.

1.3.2 Ingesta de energía

Como se ha mostrado en la figura 1, a partir de la década de 1970, se ha iniciado un periodo en el que la población ha tenido un mayor acceso a los alimentos, siendo además éstos ricos en grasas y carbohidratos ²³. Además, se ha disparado el consumo de comida ultra procesada y de bebidas azucaradas. En países como Suecia, entre los años 1960 y 2010, ha aumentado en un 142% el consumo de productos ultra procesados, y se ha incrementado el consumo de bebidas azucaradas de 22 litros por persona al año, hasta los 92 litros anuales en la actualidad ⁴⁹.

A nivel mundial también se ha reportado una gran variación en el consumo de alimentos, observando cómo en países con ingresos económicos medios y altos, el consumo de productos ultra procesados ha aumentado de 1,7 kg por habitante al año a 2,9 kg entre los años 1998 y 2012, mientras que el de bebidas azucaradas se ha incrementado de 49,6 litros al año a 73.3 litros anuales ⁵⁰.

Todo esto ha derivado que en países como Estados Unidos el 57.9% de la ingesta calórica proviene de productos ultra procesados, mientras que solamente un 29.6% proviene de productos mínimamente procesados ⁵¹.

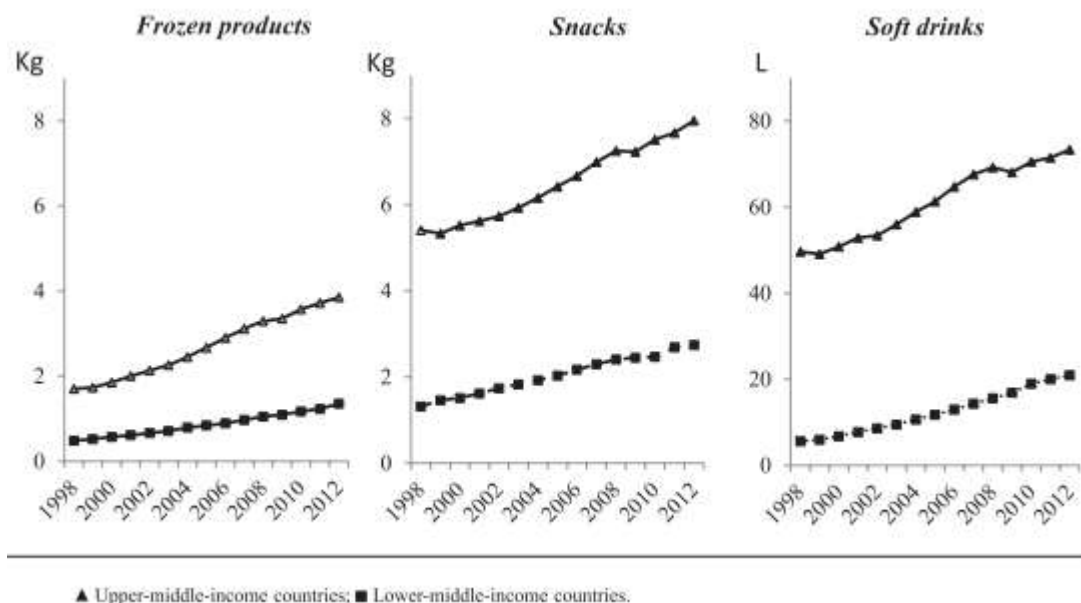


Figura 3 Consumo de alimentos ultra-procesados en países con una economía medio-alta y medio baja ⁵⁰

Junto a esto, en la sociedad actual han surgido nuevas formas de ocio que también tienen cierto efecto en el consumo de alimentos. Se ha demostrado que el uso de videojuegos y de televisión se asocia a una mayor ingesta tanto de alimentos como de bebidas azucaradas ⁵². Todos estos factores han derivado en un aumento de la ingesta calórica por parte de la población en las últimas décadas. Por ejemplo, la ingesta calórica diaria en Suecia entre los años 1960 y 2010 aumentó de 2820 a 3250 kcal ⁴⁹ y en Estados Unidos, en el periodo comprendido entre 1970 y 2009, la ingesta calórica diaria aumentó en 425 kcal ⁵³. A nivel mundial también se ha encontrado un gran aumento de las calorías consumidas diariamente, incrementándose de 2358 Kcal diarias en 1964 a 2903 en 1999, estimándose que para el año 2030, la ingesta calórica diaria superará las 3000 kcal/día ⁵⁴.

1.3.3 Gasto energético

En la sociedad actual se han producido ciertas modificaciones que han provocado una menor actividad física de los individuos. Por un lado, la mecanización de la industria ha derivado en una disminución de los niveles de actividad física en el trabajo, y por otro, el surgimiento de nuevas tecnologías en el ámbito laboral ha generado la aparición de nuevos trabajos de carácter sedentario. Se ha demostrado que en Estados Unidos, entre los años 1950 y 2000, los trabajos en los que se realizan bajos niveles de actividad física han aumentado en un 82.8%, mientras que trabajos físicamente más intensos han disminuido en un 25.2% ⁵⁵. De la misma manera, la sociedad ha cambiado el modo de desplazarse. Por ejemplo, en Estados Unidos el porcentaje de adolescentes que van al colegio mediante transportes activos ha disminuido de un 42% en el año 1969 a un 16% en el año 2001 ⁵⁶, mientras que la población adulta que se dirige al trabajo caminando ha disminuido en un 71.2% ⁵⁵. Todo esto ha generado que en la actualidad, el 86% de los desplazamientos realizados por una persona son en vehículo motorizado, frente a un 8.6% que se realizan andando ⁵⁵. A su vez, los avances tecnológicos también han derivado en que se realice menos actividad física en los hogares; de hecho, algunos estudios han determinado que la aparición de medios tecnológicos para la realización de tareas domésticas ha disminuido en 111 kilocalorías (kcal) diarias el gasto calórico ⁵⁷.

A estos aspectos se deben añadir nuevas formas de ocio que han surgido en la actualidad, como la televisión y los videojuegos. Diversos estudios han objetivado que un 43.8% de los niños están más de 2 horas diarias frente a una pantalla, aumentando hasta un 70.8% los días que no hay colegio ⁵⁸. Esta misma tendencia se repite en adultos, en los que se ha concluido que aproximadamente el 59% están más de dos horas diarias viendo la televisión ⁵⁹.

Esto puede generar un gran riesgo para la salud, ya que los sujetos que están 2 horas al día viendo la televisión tienen un 23% más de probabilidades de padecer obesidad y un 14% de sufrir de DMT2 ⁶⁰.

Por lo tanto, la sociedad moderna ha cambiado sus patrones de actividad física (figura 4), disminuyendo dicha actividad en gran medida. En la actualidad, existen datos acerca de la disminución de estos niveles de actividad física y se ha concluido que en países como China se han bajado los niveles de actividad física de 385.9 METS-hora por semana a 212.8 entre los años 1991-2009; mientras que en Estados Unidos este descenso ha sido de 253.2 METS- hora por semana a 159.5 (entre 1965-2009) ⁶¹. La suma de todos estos factores ha generado que el sedentarismo a nivel mundial aumente en gran medida, encontrándose en la actualidad una prevalencia de un 36,8% de individuos sedentarios en países desarrollados ⁶².

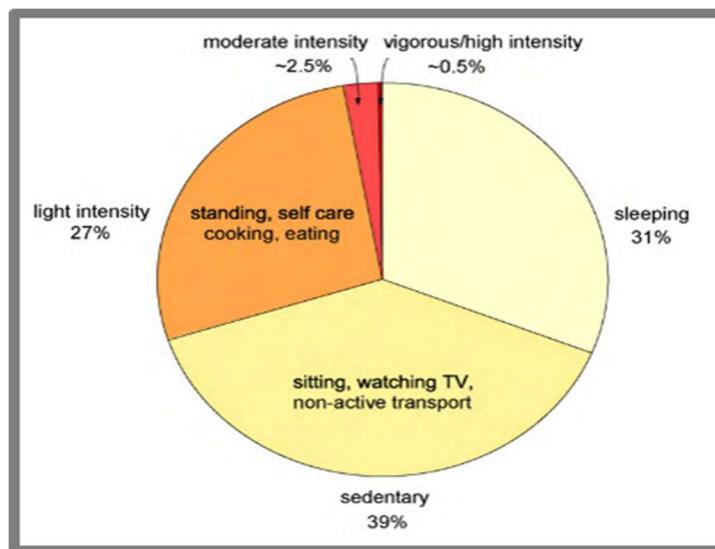


Figura 4 Patrón de actividad física realizada por un adulto durante 24 horas ⁵⁹

1.4 Patogénesis de la obesidad

La obesidad aumenta en gran medida el riesgo de padecer un gran número de enfermedades, ya sean cardiovasculares, endocrinas o respiratorias. Por ejemplo, se ha demostrado que aproximadamente el 90% de los sujetos que padecen DMT2 son pacientes con sobrepeso u obesidad ⁶³. A su vez, otros estudios han mostrado que aproximadamente el 40% de los individuos con obesidad tipo I son hipertensos, mientras que el 70% padece algún tipo de dislipidemia. ⁶⁴. Todo esto se agrava en función de distintos factores, ya que se ha descrito que aspectos como el periodo de duración de la obesidad, su grado o la edad del individuo aumentan el riesgo de padecer determinadas patologías ⁶⁵.

Especialmente importante resulta el grado de obesidad. Diversos estudios muestran que a un mayor peso corporal, aumentan las probabilidades de padecer ciertas patologías. Solamente con el aumento de un 5% del peso total, la probabilidad de sufrir hipertensión aumenta hasta en un 30% ⁶⁶. Además, el riesgo de sufrir patologías asociadas al exceso de peso aumenta sobre todo cuando se padecen obesidades muy elevadas. Un individuo con un IMC superior a $35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ tiene 42 veces más probabilidades de padecer diabetes que un individuo con un IMC $<23 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ⁶⁷. También se ha publicado que en individuos con un IMC $> 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ existen 3 veces más probabilidades de desarrollar colelitiasis, 2,5 de sufrir hipertensión y 1,5 de desarrollar cáncer colorrectal ²⁴.

Todos estos factores van a influir en gran medida tanto en la calidad como en la esperanza de vida de estos individuos. Se ha reportado que a la edad de 20 años, la esperanza de vida de los individuos obesos es de 4,7 años inferior a la de individuos con normopeso ⁶⁸. A su vez, en otro estudio se demostró como a la edad de 40 años la esperanza de vida en

hombres con un IMC entre 18,5 y 24,9 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ es de 43,35 años. Sin embargo, en pacientes con sobrepeso está esperanza de vida es de 40,30 años, llegando a disminuir hasta los 37.54 años en individuos con obesidad ⁶⁹.

Se observa por tanto, una reducción de la esperanza de vida debida a la obesidad y al sobrepeso de 3,05 y 5,82 años en hombres, mientras que en mujeres esta reducción fue aún mayor, de 3,29 y 7,08 años para sobrepeso y obesidad, respectivamente ⁶⁹.

Por consiguiente, la obesidad influye en gran medida en la mortalidad de la población. De hecho, en una investigación que estudió la mortalidad en 26 países europeos, se determinó que la obesidad causaba el 11% de las muertes en hombres y el 10% de muertes en mujeres ⁷⁰

1.4.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una de las comorbilidades que se encuentran asociadas a la obesidad. Los pacientes obesos tienen 3,5 más probabilidades de padecer hipertensión que sujetos con un peso normal ⁷¹. De hecho, algunos estudios han estimado que la obesidad explica aproximadamente el 75% de la incidencia de la hipertensión ⁷².

El efecto de la obesidad sobre la hipertensión es tan grande, que se ha comprobado que la prevalencia en pacientes con un IMC superior a 30 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ es de un 42.5%, mientras que en sujetos con normopeso, esta prevalencia se reduce hasta un 15.3% ⁷³. Además, los niveles de tensión arterial aumentan con el peso corporal, observando como las mujeres con un IMC inferior a 25 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ tienen una presión arterial sistólica media de 116.1 mmHg, mientras que en mujeres con sobrepeso y obesidad los valores medios son de 122.0 y 127.8 mmHg, respectivamente ⁷³.

Por tanto, la obesidad se considera un factor de gran relevancia para desarrollar esta patología, ya que algunos estudios han concluido que la ganancia de peso explica la hipertensión en el 68% de los casos en hombres y en el 75% de los casos en mujeres ⁷⁴. Además la hipertensión empeora en gran medida el estado de salud, pudiendo provocar disfunción renal, alteraciones endocrinas y hemodinámicas, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, alteración de la homeostasis del sodio, estrés oxidativo e inflamación y lesión vascular ⁷⁵.

Por último, hay que destacar que la hipertensión tiene un papel importante sobre todo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Aproximadamente el 47% de la patología coronaria y el 54% de eventos tromboembólicos se deben a una presión arterial elevada, causando 7.6 millones de muertes al año a nivel mundial ⁷⁶.

1.4.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

La DMT2 es una patología muy prevalente en países desarrollados que ha tenido un incremento exponencial en los últimos años. Desde 1985 hasta 1995 los niveles mundiales de DMT2 han aumentado de 30 a 135 millones y se estima que en el año 2030 esta cifra alcanzará los 360 millones ⁷⁷.

La DMT2 es una de las comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia asociadas a la obesidad. Se estima que el 90% de los individuos con DMT2 presentan sobrepeso u obesidad ⁶³. Por lo tanto, el peso total influye en gran medida en los niveles de glucemia. Se puede observar cómo la prevalencia de DMT2 en sujetos con un peso normal es de un 1.4%, mientras que en pacientes obesos aumenta hasta un 6.8% ³¹. Especialmente importante respecto a esto se muestra la grasa visceral, la cual se asocia al desarrollo de resistencia insulínica, que a su vez es un claro factor desencadenante de enfermedades cardiovasculares ⁷⁸.

La hiperglucemia puede provocar complicaciones microvasculares y metabólicas⁷⁹. Todo esto puede llevar al desarrollo de ciertas patologías como neuropatía diabética, retinopatía diabética o enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁸⁰ que aumentan el riesgo de mortalidad.

Se ha comprobado que en la población española la DMT2 es el factor que aumenta en mayor medida el riesgo de mortalidad, mostrando un riesgo relativo de 2,16 en pacientes con sobrepeso y de 2,57 en pacientes obesos⁸¹.

1.4.3 Dislipidemia

La dislipidemia hace referencia a una alteración de la concentración en sangre de los lípidos, que se puede manifestar como una elevada concentración de colesterol total y triglicéridos séricos, un excesivo aumento del colesterol-LDL o una disminución del colesterol-HDL⁸². Cuando están presentes estos tres últimos factores, se denomina dislipidemia aterogénica, y ésta presenta una elevada correlación con la DMT2 y la enfermedad cardiovascular⁸³.

La obesidad se asocia en gran medida con la incidencia de la dislipidemia. Distintos estudios han determinado que en pacientes que se encuentran en situación de normopeso, hasta un 38% pueden presentar algún tipo de dislipidemia⁶⁴. Muchas veces esto es simplemente la consecuencia de hábitos de vida poco saludables, como dietas inadecuadas o sedentarismo, pero sin llegar a provocar situaciones de exceso de peso. Sin embargo, en pacientes con sobrepeso, esta prevalencia de dislipidemia aumenta hasta el 50-60%, incrementándose aún más en pacientes obesos, en los que la dislipidemia alcanza hasta el 60-70%⁶⁴.

Esto genera un elevado riesgo para la salud. Por un lado, el aumento de colesterol-LDL favorece los depósitos vasculares endoluminales de ateroma, lo cual predispone al organismo a la aparición de cardiopatía isquémica ⁸⁴. Y por otro, el colesterol-HDL, debido al papel que tiene en el transporte inverso de colesterol, es un protector del riesgo cardiovascular, con lo que bajos niveles de colesterol-HDL se asocian a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular ⁸⁵.

Los triglicéridos también tienen gran relevancia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular; se ha demostrado que por cada aumento de 1 mmol/L de triglicéridos, el riesgo de padecer una enfermedad cardíaca crónica aumenta en un 32% en hombres, y en un 76% en mujeres⁸⁵.

1.4.4 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico se produce cuando en un individuo están presentes diferentes factores de riesgo metabólicos que pueden perjudicar gravemente su salud.

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico incluyen obesidad central (definida mediante el perímetro de cintura) y la alteración en dos de los siguientes factores: triglicéridos, colesterol-HDL, hipertensión arterial o hiperglucemia ¹⁵.

Los puntos de corte de estos factores se especifican en la tabla 2.

Esta patología está íntimamente relacionada con la obesidad ⁸⁶. El síndrome metabólico se considera un factor de riesgo independiente de morbimortalidad, especialmente por el alto riesgo cardiovascular que comporta ^{87,88}.

Además, el síndrome metabólico aumenta hasta en un 56% la mortalidad por cáncer ⁸⁸.

Tabla 2 Identificación del síndrome metabólico ¹⁵.

Factor de riesgo	Puntos de corte
Perímetro de cintura	≥ 94 cm en hombres ≥ 80 cm en mujeres
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres
Presión arterial	Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg Presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg
Glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL

1.4.5 Síndrome de Apnea/Hipopnea del sueño (SAHS)

El SAHS consiste en episodios de apnea de más de 10 segundos de duración durante el sueño ⁸⁹. La causa del SAHS es una obstrucción del flujo de aire respiratorio por el colapso de la vía aérea a consecuencia de la caída de los tejidos blandos en la parte posterior del paladar y la lengua ⁹⁰. Estos episodios de apnea pueden generar una disminución de la saturación de oxígeno hasta valores inferiores al 80%, en función del tiempo de la apnea ⁹¹. La desaturación de oxígeno condiciona despertares frecuentes durante el sueño, y por tanto sueño no reparador, lo que empeora la calidad de vida del paciente, ya que les genera somnolencia y un elevado estado de fatiga durante el día ⁹⁰. Esta patología se puede presentar en distintos grados de intensidad, los cuales varían en función del número de apneas y desaturaciones por hora (tabla 3) ⁹².

Tabla 3 Clasificación del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño ⁹².

Diagnóstico	Episodios de apnea / hora
Normal	< 5
Leve	5 – 15
Moderada	15 – 30
Severa	≥ 30

En adultos en edades comprendidas entre los 30 y 70 años, el 6% de los hombres y el 13% de las mujeres presentan SAHS, ya sea moderado o severo ⁹³. Sin embargo, la obesidad se considera el mayor factor de riesgo para el desarrollo de SAHS⁹⁴ y se puede observar cómo en pacientes obesos, que además presenta síndrome metabólico, la prevalencia del SAHS alcanza el 50-60% ^{94,95}. La ganancia de peso aparece como un factor importante en el desarrollo de SAHS ya que, solamente un aumento del 10% del peso total aumenta en 6 veces el riesgo de padecer SAHS, o de empeoramiento de esta patología ⁹⁶.

El SAHS es otro factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Diversos estudios han concluido que el SAHS se asocia a un incremento de los niveles de triglicéridos y glucosa séricos, así como a la ateromatosis y arterioesclerosis, ambos factores predisponentes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ⁹⁷.

1.4.6 Patología cardiovascular

Los factores que se han descrito anteriormente (hipertensión arterial, DMT2 y dislipidemia entre otros), pueden aumentar en gran medida la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular y esto tiene gran relevancia en la salud mundial.

En el año 2016 la enfermedad cardiovascular fue responsable del 31% de las muertes a nivel mundial, resultando en 17.9 millones de personas fallecidas ⁹⁸.

La obesidad influye directamente en el riesgo cardiovascular ya que empeora la función, estructura y hemodinámica del miocardio, provocando aumentos en el gasto cardíaco ⁹⁹, mostrándose como una variable que predice fuertemente la morbimortalidad cardiovascular ¹⁰⁰. A este respecto, la grasa visceral muestra ser un factor de riesgo ya que ocasiona una serie de alteraciones inflamatorias, endoteliales y hormonales perjudiciales para el individuo. Todo esto desencadena una serie de procesos que provocan, entre otros aspectos, un aumento en la resistencia insulínica, un deterioro del sistema renina-angiotensina-aldosterona, un deterioro en la función endotelial y un aumento en la retención de sodio; lo cual resulta en un aumento de la presión arterial y en consecuencia, en una elevación del riesgo cardiovascular ⁷¹.

Ciertos estudios demuestran que en hombres, el sobrepeso aumenta en 1.19 veces las probabilidades de sufrir patología cardiovascular, mientras que en hombres con obesidad dicha probabilidad aumenta hasta el 1.57, frente a sujetos con normopeso ¹⁰¹. De hecho, solamente con el aumento de una unidad del IMC, las probabilidades de padecer ictus isquémicos o hemorrágicos, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca aumentan en un 4%, 5-7%, 6% y un 4%, respectivamente ¹⁰².

También se ha demostrado que la ganancia de 10 kg del peso corporal aumenta en 3 unidades la presión arterial sistólica y en 2,3 unidades la presión arterial diastólica, elevándose en un 12% las probabilidades de padecer arteriopatía coronaria ¹⁰².

Además, la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular aumenta en función de los factores de riesgo que presenta el paciente. En pacientes con un solo factor de riesgo, la probabilidad de padecer un evento cardiovascular es 2,36 veces superior a un

individuo sin comorbilidades. Sin embargo, esta probabilidad aumenta en 7,22 veces en pacientes con 4 o más factores de riesgo ¹⁰³.

1.4.7 Neoplasias

Otra de las patologías en las que puede derivar la obesidad es en el desarrollo de distintos tipos de neoplasias. La obesidad altera la función del tejido adiposo, provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias o la alteración de hormonas sexuales y metabolitos lipídicos, entre otros aspectos ¹⁰⁴. Junto a esto, el tejido adiposo disfuncional contribuye al aumento de células madre o proteínas de la matriz extracelular, aspectos que favorecen la progresión tumoral ¹⁰⁴. A esto se le debe sumar que distintas patologías, como la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, factores fuertemente asociados a la obesidad, también favorecen este ambiente carcinogénico ¹⁰⁴. Se ha demostrado que los hombres diabéticos aumentan en un 38% la probabilidad de padecer cualquier tipo de neoplasia, siendo especialmente relevante en la aparición de cáncer colorrectal y cáncer de próstata ¹⁰⁵.

En conclusión, la obesidad provoca distintos desórdenes metabólicos, empeora la producción de hormonas esteroideas y provoca inflamación crónica, factores que se asocian al desarrollo de neoplasias ¹⁰⁶.

La obesidad provoca la inflamación del tejido adiposo blanco. Esto se asocia a la liberación de citocinas proinflamatorias, lo cual va a derivar en una mayor producción de estrógenos, en el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina, en el aumento de IGF-1, en un aumento de la leptina y en la disminución de la adiponectina, aumentando en mayor medida el estado de inflamación. Todos estos factores generan un entorno pro cancerígeno que favorece el desarrollo de neoplasias ¹⁰⁷.

El exceso de peso se asocia al aumento de riesgo de padecer distintos tipos de tumores: carcinoma hepatocelular, adenocarcinomas endometriales, esofágicos, renales y pancreáticos, mieloma múltiple, meningioma, cáncer gástrico, cánceres colorrectales y de mama, ovario, vesícula biliar y tiroides.

Tanto en hombres como en mujeres, los sujetos con una mayor tasa de obesidad tienen entre un 40%-80% mayor riesgo de desarrollar estas neoplasias que aquellos individuos con un peso normal ^{108,109}. A su vez, la obesidad también influye en la mortalidad en pacientes con cáncer, mostrando como éstos presentan un riesgo de muerte de aproximadamente un 30% superior a pacientes con un peso normal ¹¹⁰.

La obesidad abdominal aumenta en un 28% la mortalidad en cualquier tipo de cáncer ⁸⁸. Como resultado, se obtiene que en Estados Unidos la obesidad es la responsable del 20% y 14% de todas las muertes por cáncer en mujeres y hombres, respectivamente ¹¹¹.

1.4.8 Calidad de vida

Todos estos factores van a afectar directamente a la calidad de vida de los individuos que presentan distintos grados de obesidad.

Se ha mostrado una relación bidireccional entre la obesidad y la depresión; ya que la existencia de una, aumenta el riesgo de padecer la otra ¹¹². Se estima que la depresión aumenta entre un 15.8% y un 26.2% el apetito ^{113,114}, mientras que la obesidad puede aumentar en aproximadamente un 34% el riesgo de padecer depresión en individuos adultos ¹¹⁵. En adolescentes, se han encontrado asociaciones similares, ya que los jóvenes con depresión tienen aumentado el riesgo de padecer obesidad en un 70%, mientras que los individuos con obesidad presentan 40% más de probabilidades de sufrir depresión ¹¹⁶.

A su vez, la depresión se asocia a una baja calidad de vida ¹¹⁷, que es una de las mayores deficiencias en individuos obesos. Esta deficiencia, se observa tanto en el aspecto psicológico como en el físico ¹¹⁸, aunque sus efectos son mayores en esta última faceta. Se ha estudiado que en pacientes entre 16 y 34 años, la puntuación del componente físico disminuye de 54 puntos en pacientes con un peso normal a 52,2 en pacientes con sobrepeso y hasta 50 en sujetos con obesidad, observándose también estas reducciones en individuos entre 35 y 64 años¹¹⁹.

En otro estudio en el que se incluyeron aproximadamente 14.000 pacientes, se llegó a conclusiones similares; obteniendo diferencias significativas entre pacientes con un peso normal y pacientes obesos en los dominios físicos del cuestionario. En este mismo estudio se observó cómo los sujetos con un peso normal presentaban una puntuación en el componente físico de 49,8 mientras que en el caso de la obesidad, esta puntuación se reducía hasta un 44,6 ¹²⁰. La edad también se muestra especialmente importante a este respecto, ya que los pacientes con más de 65 años que padecen obesidad presentan las puntuaciones más bajas en el componente físico (34,8 puntos) ¹²⁰.

Resultados similares se han obtenido en la población española. En nuestro país se ha comprobado que los ancianos que padecen obesidad presentan un riesgo 1,85 veces superior de presentar puntuaciones deficientes en la función física y 1,45 veces en el rol físico en comparación con los ancianos con un peso normal ¹²¹. Además, en mujeres españolas con edades comprendidas entre 18 y 60 años, se ha concluido que la obesidad se asocia en gran medida a la calidad de vida; aumentando en un 97%, 81% y 76% las probabilidades de tener valores deficientes en las dimensiones de función física, rol físico y salud general, respectivamente ¹²².

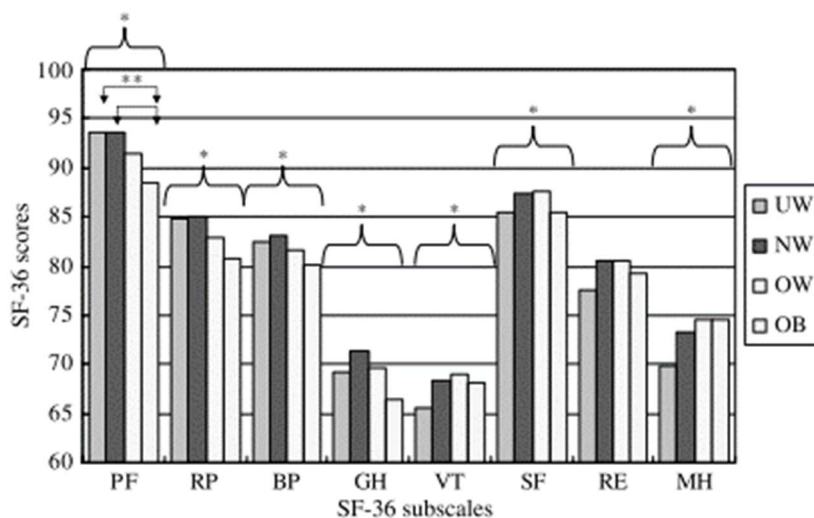


Figura 5 Relaciones entre el grado de obesidad y los dominios del cuestionario SF-36 ¹²⁰. UW, underweight; NW, normal weight; OW, overweight; OB, obese; PF, physical functioning; RP, role physical; BP, bodily pain; GH, general health; VT, vitality; SF, social functioning; RE, role-empotional; MH, mental health.

1.4.9 Obesidad mórbida

Todas estas complicaciones que se han descrito anteriormente se agravan en gran medida en función del nivel de obesidad que se sufre, aumentando en una gran proporción la prevalencia de patologías y el riesgo de mortalidad en pacientes con OM.

En la figura 6, se describe el aumento en la prevalencia de distintas patologías cardio-metabólicas en función del grado de obesidad, observando que el 51.3% de los pacientes con OM padecen de hipertensión arterial y el 27,3% sufren DMT2, valores que están muy por encima de la media, que está en un 28,9% para la hipertensión y en un 9% para la DMT2 ⁶⁴.

Dichas patologías se presentan sobre todo en pacientes que se van a someter a una cirugía bariátrica programada. Se ha comprobado que dichos pacientes presentan una alta prevalencia de patologías cardio-metabólicas, ya que entre el 34 % y el 54,9% de los mismos padecen hipertensión, entre el 7.4% y el 50.2% algún tipo de dislipidemia, y entre el 18% y el 33,7% DMT2 ¹²³⁻¹²⁵.

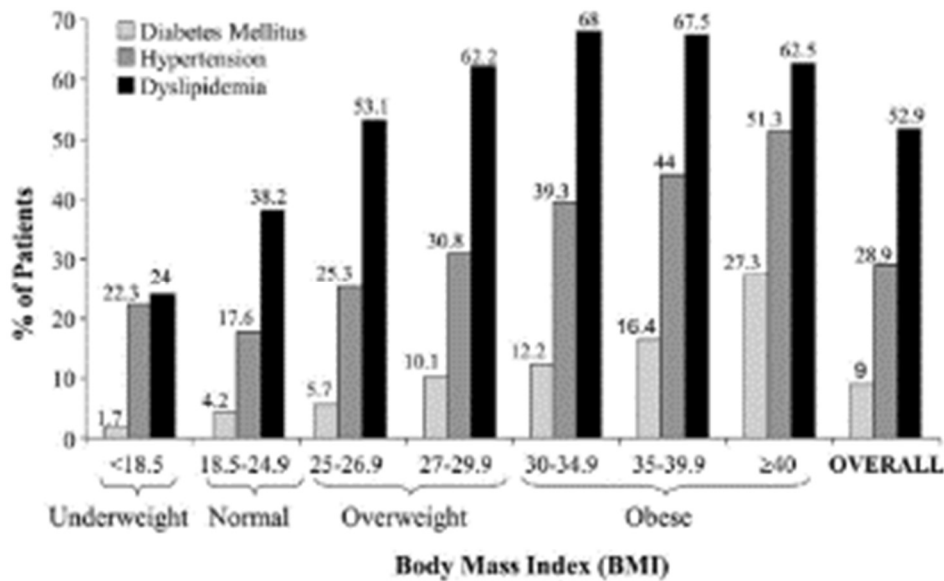


Figura 6 Prevalencia de patologías en función del IMC ⁶⁴.

Sin embargo, la obesidad mórbida no aumenta únicamente el riesgo de padecer enfermedades cardio-metabólicas. El SAHS puede afectar al 40% - 90% de los individuos con obesidad mórbida ¹²⁶. Así como se puede observar hasta en el 77% de los pacientes que se van a someter a cirugía bariátrica ⁹¹.

Por otro lado, la OM aumenta la probabilidad de padecer patologías que afectan al hígado, y la prevalencia de éstas en pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica es muy elevada. Distintos estudios muestran que aproximadamente, entre el 35% y el 88% de estos pacientes presentan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), mientras que entre el 52% y el 91% padecen enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) ¹²⁷⁻¹³¹.

Todas estas patologías asociadas a la OM van a aumentar la probabilidad de mortalidad en los individuos que la padecen, y se puede observar cómo, a medida que aumenta el IMC de las personas, la mortalidad por cualquier causa es mayor.

Respecto a sujetos con un peso normal, los individuos que padecen obesidad grado I tienen un 18% más de probabilidades de mortalidad ¹³². Sin embargo, estas probabilidades aumentan considerablemente cuando se padece OM. Si se compara con sujetos con

normopeso, los pacientes que tienen un IMC entre 40-44,9 kg·m⁻², entre 45-49,9 kg·m⁻², entre 50-54,9 kg·m⁻² y entre 55-59,9 kg·m⁻², multiplican su riesgo de mortalidad por 2.52, 3.76, 3.97 y 6.42, respectivamente ¹³³.

Por tanto, el grado de obesidad influye directamente en la esperanza de vida.

Se ha demostrado que la obesidad de grado I y II reduce la esperanza de vida en 2.4 y 4.7 años en mujeres, y la OM la reduce en mayor medida, llegando a 7.7 años ³¹.

A su vez, si el grado de obesidad mórbida es mayor, la esperanza de vida también disminuye; en pacientes con un IMC de 50-54,9 kg·m⁻², la esperanza de vida disminuye en 9,8 años, mientras que esta reducción alcanza incluso los 13.7 años en individuos con un IMC de entre 55-59,9 kg·m⁻² ¹³³.

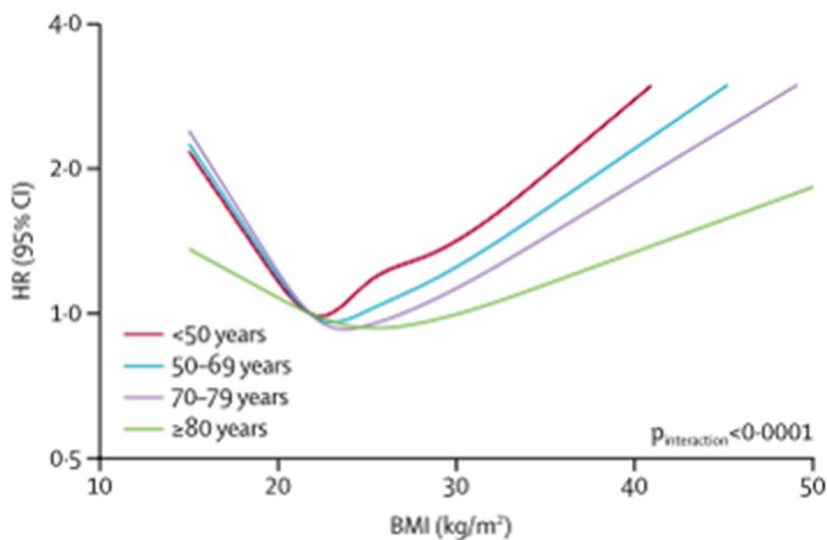


Figura 7 Probabilidad de mortalidad en función del IMC ³¹.

1.5 Costes de la obesidad

Todos los factores que se han mostrado, además de empeorar la calidad de vida de los pacientes y aumentar el riesgo de mortalidad por cualquier causa, provocan unos costes elevados al sistema sanitario.

Como se ha descrito previamente, la obesidad se asocia a distintas comorbilidades y en muchas ocasiones, el tratamiento de éstas requiere el uso de fármacos, lo cual genera un gran coste al sistema sanitario.

En el año 2018, el coste en fármacos en Estados Unidos fue de 476.000 millones de dólares, y se ha estimado que estos gastos hayan aumentado entre un 11-13% en 2019 ¹³⁴. Se calcula que los costes anuales para tratar la DM2 por paciente en Estados Unidos oscilan entre 3.219 – 4.674 dólares, entre 3.968–6.491 dólares para SAHS y alrededor de 687 dólares para la hipertensión ¹³⁵. A su vez, estos costes aumentan hasta un rango entre 29.384 – 46.194 dólares para pacientes oncológicos y hasta 29.271–51.937 dólares para individuos que sufren insuficiencia cardíaca ¹³⁵.

La obesidad incide fuertemente en estos factores resultando en que el coste medio anual por paciente debido a la obesidad es de 1.901 dólares ¹³⁶. Esto aumenta en gran medida los costes a la sanidad.

En Estados Unidos, en el año 2008, estos costes fueron de un total de 147.000 millones de dólares, y se estimó que para el 2018 alcanzarían los 344.000 millones de dólares, suponiendo un 21% del gasto sanitario total ⁷².

En Australia, se compararon los costes entre personas con un peso normal y personas obesas, concluyendo que las personas obesas generaban un coste de 600 dólares adicionales al año, aumentando esta diferencia hasta los 1.300 dólares si además de obesidad padecían DMT2 ¹³⁷. En este mismo estudio se concluyó que la obesidad, en comparación con individuos de peso normal, aumentaba el coste sanitario en un 26% si no se padecía DMT2, y en un 46% si la obesidad se presentaba junto con la diabetes ¹³⁷.

En Canadá se ha estimado que el coste provocado por la obesidad alcanza aproximadamente los mil millones de dólares al año¹³⁸.

Y en España, también se han realizado este tipo de análisis, obteniendo resultados preocupantes; en el año 2016, el exceso de peso de los individuos generó un coste adicional al sistema sanitario de 1.950 millones de euros al año, estimándose que este coste aumente hasta los 3.000 millones de euros en 2030 ¹³⁹.

1.6 Tratamiento de la obesidad

1.6.1 Dieta

La dieta hipocalórica es, junto con el ejercicio físico, el primer escalón terapéutico para el tratamiento del exceso de peso ¹⁴⁰.

En función de su valor calórico, pueden clasificarse en dietas bajas en calorías y dietas muy bajas en calorías.

Las primeras comprenden una ingesta entre 800 y 1.500 kilocalorías diarias ¹⁴¹. Y las segundas, mucho más restrictivas (450-800 kilocalorías /día), generan grandes pérdidas de peso en breves periodos de tiempo.

Ambas se han mostrado muy eficaces ^{141,142} pero la dieta muy baja en calorías puede generar ciertos inconvenientes, como una gran reducción de masa libre de grasa ¹⁴³ y además, según algunos autores, no sería recomendable para el tratamiento de la obesidad al haberse asociado con una alta tasa de abandono e importantes reganancias de peso posteriores ¹⁴⁴.

En la actualidad están surgiendo nuevos tipos de dieta, que también se están mostrando efectivas.

Una que está cobrando auge en los últimos años es el ayuno intermitente, también conocido como ayuno periódico o ayuno de días alternos¹⁴⁵. Este tipo de dieta consiste principalmente en alternar días en los que se produce una ingesta habitual de alimentos con periodos cortos de ayuno o una gran restricción calórica¹⁴⁵. Dentro de este tipo se encuentra la dieta 5:2, que consiste en 5 días con una ingesta normocalórica, y 2 días de restricción calórica severa (con una ingesta máxima de 500 Kcal para hombres y de 600 Kcal para mujeres)¹⁴⁵.

Un reciente metaanálisis ha mostrado que este método genera pérdidas de peso similares a las dietas con una restricción de la ingesta calórica continua (ambas mostraron pérdidas de peso de entre 5 y 10 kg en un periodo de 5-6 meses ¹⁴⁵). Sin embargo, la dieta intermitente generó mayores reducciones en el perímetro de cintura y en la masa grasa; valores que se asocian en gran medida al desarrollo de determinadas comorbilidades.

Uno de los factores que parece estar implicado en este mayor beneficio metabólico del ayuno intermitente es la reducción en la producción de radicales libres, lo que determina un efecto antioxidante. Todo esto reduciría el estado proinflamatorio asociado a la obesidad¹⁴⁵.

Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de las dietas de ayuno intermitente, es la falta de adherencia. Por ello, se han desarrollado alternativas de ayuno intermitente como es la dieta de ayuno de 16 horas diarias, en la que se ingiere una dieta normocalórica durante un periodo de 8 horas, mientras que durante las 16 horas siguientes no se permite la ingesta de alimento. Esta dieta parece tener mejor adherencia que la anterior y con similares efectos beneficiosos.

Hemos mencionado estos tipos de dieta a modo de ejemplo, pero existen numerosas variedades (equilibradas, desequilibradas, con restricciones específicas de algún alimento...)

Lo que está ampliamente demostrado es que para que una pérdida de peso sea efectiva debe existir un déficit calórico de entre 500-750 Kcal diarias, o un 30% de déficit calórico sobre el gasto metabólico.

Y es fundamental mantener un aporte proteico adecuado, que debería estar entre 1.4-1.8 gramos por kilogramo de peso y día, ya que las proteínas son la única fuente de aminoácidos esenciales para el organismo, y además previene de la pérdida de masa magra ¹⁴⁶.

1.6.2 Actividad física y ejercicio

El ejercicio y la actividad física son otros de los tratamientos que se suelen pautar para lograr pérdidas de peso.

La actividad física se refiere a cualquier movimiento corporal producido por la contracción de los músculos esqueléticos que resulta en un aumento sustancial sobre el gasto energético en reposo ¹⁴⁷, mientras que el ejercicio hace referencia a movimientos

corporales planificados, estructurados y repetitivos que se realizan para mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física ¹⁴⁸. Ambos tipos de actividad contribuyen a la disminución del peso total de los pacientes y actualmente se incluyen en numerosos programas de pérdida de peso ¹⁴⁹.

Como se ha visto previamente, la dieta por sí misma puede generar grandes pérdidas de peso, pero sus efectos son mayores cuando se acompaña de ejercicio ¹⁵⁰.

El ejercicio, además de provocar mayores pérdidas de peso total, permite también mayores pérdidas de masa grasa, el mantenimiento de la masa libre de grasa y una mayor mejora de los parámetros cardiometabólicos que la dieta de manera aislada ¹⁵¹. A este respecto, el Colegio Americano de Medicina del Deporte recomienda la realización de un mínimo de 150 minutos a la semana de ejercicio a una intensidad moderada para mejorar la salud en pacientes con sobrepeso u obesidad ¹⁵². Sin embargo, para que se produzcan pérdidas de peso, se recomiendan entre 200 y 300 minutos de ejercicio a intensidad moderada a la semana, generando pérdidas de peso significativas cuando se superan los 250 minutos semanales ¹⁵².

El ejercicio también se ha mostrado de gran eficacia para el mantenimiento del peso después de una intervención nutricional. En un estudio se mostraron los efectos de aplicar distintas intervenciones (fármacos, dieta y ejercicio) después de haber realizado una intervención nutricional, mostrando al ejercicio (especialmente al entrenamiento de fuerza), como un factor de gran eficacia para mantener el peso que se había perdido ¹⁵³

El Colegio Americano de Medicina del Deporte recomienda la realización de entre 150-250 minutos semanales de actividad física para mantener el peso que se ha perdido tras realizar una intervención nutricional ¹⁵², siendo de gran importancia el entrenamiento de fuerza, que ayuda a mantener la masa libre de grasa y la tasa metabólica basal ¹⁵⁴.

1.6.3 Farmacoterapia

Como recurso adicional para generar pérdidas de peso se encuentran los fármacos. Se han dado rangos de disminuciones ponderales entre 3 y 9 kilogramos aproximadamente en un año, en función del fármaco empleado (Orlistat: - 2,6 kg; Lorcaserina: - 3,2 kg; Liraglutida: - 5,3 kg; Fentermina-Topiramato: 8,8 kg) ¹⁵⁵. Pérdidas similares se mostraron en otro estudio, en el que mediante distintos fármacos se lograron reducciones en el peso total, obteniendo un descenso de 2,9 kg para Orlistat, de 4,2 kg para Sibutramina y de 4,7 kg para Rimonabant ¹⁵⁶.

Otros resultados muestran que el 75% de los pacientes que toman fármacos logran una reducción del 5% del peso total, mientras que de los pacientes que toman placebo, solo el 23% logran reducir ese 5% del peso corporal ¹⁵⁵.

Además de generar bajadas de peso, los fármacos contribuyen a la mejora de los parámetros cardiometabólicos en individuos obesos, produciendo reducciones moderadas de la glucemia o la hipertensión ¹⁵⁷.

Aunque los fármacos por sí mismos no generan grandes reducciones de peso, han mostrado ser un factor complementario que puede ayudar a conseguir mayores pérdidas ponderales. Por ejemplo, mediante un programa de ejercicio de 12 semanas de duración, se obtuvo una reducción de un 3,8% del peso total, mientras que, al añadir al ejercicio la suplementación con Orlistat, el peso se redujo en un 9,8% ¹⁵⁸.

Similares resultados se observan con la aplicación de una intervención nutricional.

En una revisión se mostró que los pacientes que combinaron una dieta con el uso de fármacos, tuvieron una pérdida de 3,5 kg superior a los sujetos que no emplearon fármacos ¹⁵³.

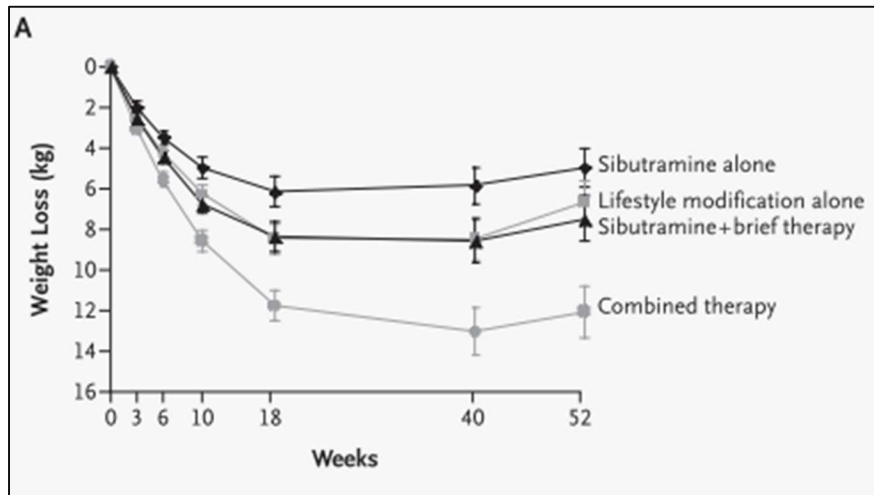


Figura 8 Efectos del uso de fármacos, el estilo de vida y la combinación de ambos sobre la pérdida de peso ¹⁵⁹.

Otro estudio mostró que solamente con el uso de fármacos se redujeron 5 kg de media, mientras que por medio de cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) se redujeron de media 6,7 kg de peso¹⁵⁹. No obstante, cuando se empleó una terapia en la que se combinaron ambos métodos, las pérdidas de peso llegaron a los 12 kg tras 1 año de tratamiento (figura 8) ¹⁵⁹.

Por tanto, el uso de fármacos por sí mismo genera pérdidas de peso moderadas (entre 3 y 9 kg en un año), produciendo mayores pérdidas cuando se combina con otros elementos, como dieta o ejercicio.

Por estos motivos, el uso de fármacos se considera un método adyuvante para generar pérdidas de peso, asociado siempre a modificaciones del estilo de vida.

1.6.4 Tratamiento en obesos mórbidos

Como ya se ha comentado, la OM presenta un gran riesgo para la salud, disminuyendo la esperanza de vida de estos pacientes entre 7,7 y 13,8 años respecto a un individuo con peso normal ^{31,133}.

Por tanto, es necesario realizar una intervención en esta población para ocasionar una pérdida de peso y reducir así su riesgo de morbi-mortalidad.

Los primeros pasos que se deben emplear son los tratamientos convencionales que se han descrito previamente. Sin embargo, en sujetos con OM en numerosas ocasiones estos métodos no son suficientes y no generan una pérdida de peso adecuada para poder disminuir el grado de obesidad en el que se encuentran.

Además, los pacientes con OM presentan una baja adherencia tanto a la dieta como al ejercicio, lo que complica en gran medida la pérdida de peso por estos medios. Se ha demostrado que solo el 40% de los candidatos a cirugía bariátrica muestra una adecuada adherencia a la dieta mediterránea ¹⁶⁰. Otros estudios han reportado cómo en pacientes que están a la espera de cirugía, aproximadamente un 40% de los alimentos que ingieren son ricos en grasas, mientras que un 18% son azúcares simples ¹⁶¹. Estos datos evidencian los malos hábitos alimenticios y la baja adherencia a las intervenciones nutricionales que presentan los sujetos con OM.

A su vez, los niveles de actividad física en obesos mórbidos también son muy bajos. Se ha visto que estos individuos solamente realizan una actividad física equivalente a 1231 MET/minuto a la semana, mientras que presentan una media de 480 minutos de sedestación diaria ¹⁶². Resultados similares muestran otros estudios, en los que se ha comprobado que los pacientes con OM solamente realizan una media de 4,3 minutos de actividad física al día, y una media de 5163 pasos diarios, aspectos que están muy por debajo de las recomendaciones de actividad física diarias ¹⁶³. Los niveles de actividad física en estos pacientes son tan bajos, que permanecen el 80% del tiempo que están despiertos en comportamientos sedentarios ¹⁶⁴.

Todo esto lleva a que, en ciertos estudios se haya detectado que solo el 4,5% de los pacientes con obesidad extrema cumplan las recomendaciones semanales de actividad física ¹⁶⁵.

Por tanto, existen situaciones en las que la realización de dieta, actividad física y el uso de fármacos no son medios suficientes para generar pérdidas de peso adecuadas y disminuir el elevado riesgo para la salud que supone la obesidad mórbida.

Es en estos casos cuando se debe recurrir a la cirugía bariátrica.

2. CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica (CB) ha demostrado ser el método más eficaz para conseguir una pérdida de peso adecuada y mantenida en el tiempo, así como una mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Esta cirugía consiste en una reducción de la capacidad de ingesta, en una reducción de la capacidad para absorber nutrientes, o en una combinación de ambas^{166,167}. En función de la finalidad de la misma, se encuentran distintos tipos de cirugías:

- Técnicas restrictivas: Banda gástrica ajustable y gastrectomía vertical (GV).
- Técnicas malabsortivas: Derivación biliopancreática (DB), Cruce duodenal (CD) y Bypass gástrico de una anastomosis (BAGUA).
- Técnicas mixtas: Bypass gástrico en Y de Roux (BG).

El primer procedimiento bariátrico fue realizado en Suecia por Viktor Henrikson en 1952 y fue de tipo malabsortivo ¹⁶⁸. Seguidamente a esta intervención, surgió un proceso de evolución de esta cirugía, y en 1966 se realizó el primer BG por Edward E. Mason ¹⁶⁹.

Este mismo cirujano, realizó también la primera cirugía mediante técnica restrictiva en 1971 ¹⁶⁹.

Desde este momento en el que ya se iniciaron los tres tipos de cirugía que se efectúan en la actualidad, la cirugía bariátrica ha evolucionado en gran medida y en la actualidad se la considera como el método más efectivo para el tratamiento de la obesidad severa ¹⁷⁰. A corto plazo, la cirugía bariátrica provoca grandes reducciones de peso ¹⁷¹⁻¹⁷³, además de disminuir las comorbilidades asociadas a la obesidad ¹⁷⁴. Junto a esto, el perfeccionamiento de las técnicas y la implantación del abordaje laparoscópico, han permitido que sea un procedimiento con bajas tasas de mortalidad (<0.31%) ^{175,176}.

La efectividad de esta cirugía, la escasa mortalidad y la creciente prevalencia de la OM han provocado que la realización de estas técnicas haya mostrado un crecimiento exponencial a nivel mundial, aumentando de 40.000 cirugías anuales en 1997 a 685.874 en 2016 ^{170,177}. Concretamente en España, el número de intervenciones se ha duplicado en los últimos años, incrementándose de 2.425 realizadas en el año 2013 a 5.075 cirugías en 2016 ^{170,177}.

En la actualidad, los procedimientos bariátricos más realizados son la GV y el BG ¹⁷⁷.

El BG ha sido clásicamente considerado el *gold standard* de la cirugía bariátrica ¹⁷⁸, aunque en la última década el número de BG realizados se ha reducido y ha crecido con una pendiente más pronunciada la GV, siendo a día de hoy la técnica bariátrica más realizada en el mundo. El motivo de este crecimiento de la GV es su simplicidad técnica, sus bajas tasas de morbimortalidad y sus excelentes resultados a corto-medio plazo en pérdida de peso y mejoría de comorbilidades ¹⁷⁷.

Las indicaciones actuales de cirugía bariátrica son las siguientes ¹⁷⁹:

- $IMC \geq a 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.
- $IMC \geq a 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ asociado a una o más comorbilidades asociadas a la obesidad.
- Tratamiento sin éxito para la pérdida de peso durante al menos 5 años.
- Obesidad mórbida de al menos 5 años de evolución.

Los dos últimos puntos son actualmente puestos en entredicho por varios autores que defienden los beneficios de una cirugía precoz, especialmente si ya hay comorbilidades asociadas. Se ha demostrado que una cirugía precoz permite una remisión completa de la DMT2 en un alto porcentaje de casos, mientras que estas tasas de remisión disminuyen drásticamente según pasa el tiempo.

Clásicamente, la cirugía bariátrica se consideraba indicada en pacientes con un límite de edad entre 18 y 65 años. Sin embargo, en la actualidad existe evidencia de los beneficios de esta cirugía tanto en niños y adolescentes como en ancianos, con bajas tasas de morbimortalidad y mejoría de su esperanza y calidad de vida.

Por tanto, el concepto más aceptado en referencia a la edad es que la indicación debe ser individualizada según las características del paciente, su riesgo y el beneficio esperable mediante la cirugía.

2.1 Tipos de cirugía bariátrica

2.1.1 Técnicas restrictivas

El principal objetivo de las técnicas restrictivas es reducir la capacidad de ingesta de alimentos, disminuyendo el volumen gástrico. Esto permite que se genere una sensación de saciedad temprana, provocando algunos efectos como finalizar la ingesta precozmente y, si se sigue ingiriendo alimentos, causar vómitos.

La reducción del volumen gástrico se puede conseguir de diversas maneras. Por un lado, la banda gástrica ajustable (BGA), en la que se coloca una anilla próxima al cardias; y por otro lado, la gastrectomía vertical (GV), en la que se reseca la curvatura mayor gástrica dejando un tubo estrecho a expensas de la curvatura menor ¹⁸⁰.

Esta disminución de la capacidad de ingesta de alimentos va a provocar grandes reducciones de peso, pero para ello es fundamental la implementación de una dieta equilibrada y evitar la ingesta de alimentos hipercalóricos.

Para ello, es necesario educar al paciente en distintos ámbitos. En primer lugar, se debe conseguir que entienda la técnica quirúrgica que se le ha realizado. En segundo lugar, se le deben transmitir pautas de alimentación adecuadas y tratar que adquiera determinados hábitos saludables para obtener el máximo beneficio de estas técnicas quirúrgicas ^{180,181}.

Sin embargo, la sensación de saciedad provocada por este tipo de técnicas no se explica sólo por la limitación mecánica de ingesta debido a la disminución del volumen gástrico. Entre el estímulo digestivo y la respuesta del Sistema Nervioso Central que genera la sensación de saciedad existen un gran número de hormonas y neuropéptidos implicados (más de 100), cuyas funciones se están estudiando en la actualidad ¹⁸¹⁻¹⁸³. Entre ellas, las más conocidas son ¹⁸¹⁻¹⁸³ :

- **Leptina:** Se asocia a la saciedad tardía, vehiculizada mediante transmisión vagal. Ha mostrado tener un efecto anorexígeno e inducir un aumento de la oxidación de grasas. A su vez, frena la secreción del neuropéptido Y, el cual provoca un aumento de la ingesta, así como una reducción de la termorregulación. Junto a esto, la leptina se encarga de la secreción de otros neuropéptidos relacionados con la inhibición de la ingesta, como la alfa-MSH.

- **Colecistoquinina:** Esta hormona presenta diferentes funciones que pueden ser de gran importancia tras una cirugía restrictiva. Por un lado, retrasa el vaciamiento gástrico, ya que contribuye a la contracción del píloro. Por otro, aumenta la sensibilidad de los barorreceptores antrales a la distensión gástrica y reduce la motilidad.

- **Grelina:** Principalmente su función consiste en estimular el apetito, con lo que provoca la ingesta. Esta hormona tiene gran relevancia, ya que su disminución se correlaciona con reducciones de la sensación de apetito.

No obstante, los estudios que se han realizado hasta la fecha no han demostrado asociaciones entre el retraso del vaciamiento gástrico, las modificaciones postoperatorias de estas hormonas y la pérdida ponderal.¹⁸⁴

Uno de los principales inconvenientes de las técnicas restrictivas es la reganancia de peso a largo plazo. Se debe tener presente que el remanente gástrico puede aumentar con el tiempo después de la cirugía y esto se ha asociado a aumentos ponderales.

En un estudio se concluyó que los pacientes sometidos a GV que habían tenido mayores reganancias de peso tenían un volumen gástrico medio de 252,7 mL, mientras que los que mantenían la pérdida de peso lograda, tenían un volumen gástrico medio de 148.5 mL, objetivándose una correlación positiva y significativa entre el volumen gástrico y la reganancia de peso¹⁸⁵.

2.1.1.1 Indicaciones de las técnicas restrictivas

Un aspecto clave en la selección de esta técnica es la motivación que el paciente presente frente a la adquisición de un nuevo estilo de vida, ya que esto va a determinar el éxito o el fracaso de la cirugía.

Así, elegir de manera adecuada a los pacientes es un paso indispensable para que las cirugías restrictivas alcancen su objetivo.

Es necesario que se disponga de un adecuado nivel cultural, con el objetivo de comprender la fisiopatología de la cirugía. Esto debería ser de ayuda para que el paciente adquiriera el compromiso de mantener una dieta equilibrada, sin ingerir alimentos hipercalóricos, ya que ello se asocia al fracaso de estas cirugías. De hecho, se ha demostrado que el éxito de las técnicas restrictivas se consigue en pacientes que se muestran comprometidos a realizar un cambio en su estilo de vida y a seguir las recomendaciones nutricionales pautadas.

Además, un equipo multidisciplinar debe realizar un seguimiento a largo plazo. Y a su vez, cuando los pacientes están atravesando momentos críticos en su vida, como embarazos o determinados acontecimientos graves, es fundamental que reciban apoyo psicológico y nutricional, para evitar reganancias de peso ^{160,186-192}.

Existen estudios que demuestran que hasta un 56% de pacientes sometidos a GV han precisado una cirugía de revisión debido a reganancias del peso perdido ¹⁹³. En otro estudio se concluyó que, en pacientes que fueron sometidos a GV y precisaron de una cirugía de revisión, el 40% de estas cirugías fueron debidas a un inadecuado peso perdido, y un 19% se debieron a reganancias de peso ¹⁹⁴.

Otros estudios han reportado que, a los 5 años de la cirugía, los pacientes sometidos a GV presentan un porcentaje del exceso de peso perdido inferior al 50% y se mantienen con IMC por encima de 35 Kg/m², lo que significaría un fracaso de la cirugía ¹⁹⁵. Los principales motivos de esto suelen deberse a bajas adherencias a hábitos nutricionales. Se observa que tras la cirugía, los pacientes que presentan una reganancia del peso perdido ingieren una media 1.264,7 kcal diarias, frente a las 1.008,8 Kcal diarias que ingieren los pacientes que no presentan ganancias ponderales ¹⁹⁶. Igualmente, en este mismo estudio se determinó que los pacientes que no seguían los consejos nutricionales, tenían una probabilidad 6,6 veces mayor de presentar ganancias del peso perdido tras la cirugía ¹⁹⁶.

2.1.1.2 Contraindicaciones técnicas restrictivas

El reflujo gastroesofágico es actualmente la principal contraindicación para realizar una técnica restrictiva, ya que esta patología puede empeorar tras la intervención. De hecho, se ha mostrado que hasta un 32% de los pacientes sometidos a una cirugía de revisión después de una cirugía restrictiva se debe a un reflujo gastroesofágico intratable médicamente ^{193, 197}.

2.1.1.3 Banda gástrica ajustable

Esta técnica consiste en la colocación de un anillo de silicona en la parte superior del estómago, 1 - 2 cm por debajo de unión gastroesofágica, creando de esta manera un reservorio gástrico de unos 15 - 30 mL ^{178,198}. A su vez, este anillo de silicona se encuentra conectado a un puerto o reservorio que se ancla a nivel subcutáneo formando un circuito cerrado.

Por medio de dicho circuito, se puede regular el calibre de salida del estómago, ya que se puede ajustar modificando la cantidad de solución salina inyectada en el reservorio subcutáneo, que está conectado a un globo dentro de la banda. Por lo tanto, se puede modificar la resistencia al paso de los alimentos en función de la necesidad del paciente y sin tener que intervenir quirúrgicamente. Esta técnica se puede dividir en 5 pasos ¹⁹⁸: 1) colocación de reservorio; 2) división del ligamento gastrohepático y exposición del pilar derecho; 3) Movilización total del ángulo de His; 4) Reducción y reparación de todas las hernias de hiato; 5) Inserción y fijación de la banda. Además, esta técnica presenta distintas ventajas; la duración de la intervención es corta (45-60 minutos), prácticamente tiene nula morbilidad y permite una reincorporación laboral precoz ¹⁹⁸.

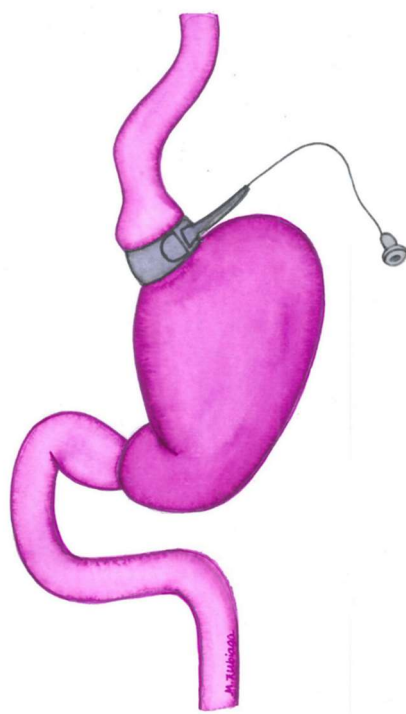


Figura 9 Banda gástrica ajustable

2.1.1.3.1 Indicaciones para la banda gástrica ajustable

Para realizar esta técnica quirúrgica, los pacientes deben cumplir las siguientes características ^{178,184,187,198} :

- Deben comprender la fisiopatología de la cirugía, por lo que se precisa de un nivel cultural adecuado.
- Deben mostrar una predisposición a cambiar su estilo de vida.
- Índice de Masa Corporal inferior a $50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.
- No deben presentar reflujo gastroesofágico.
- Se debe excluir a pacientes que presenten trastornos por atracones.

La banda gástrica ajustable es una técnica poco agresiva, por tanto es adecuada para pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Y también sería adecuada en pacientes que presenten un IMC $<40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$; aunque es la técnica con la que se obtiene menor pérdida de peso, ésta puede ser suficiente en pacientes con OM menos severa ^{188,199} .

2.1.1.3.2 Resultados de la banda gástrica ajustable

A pesar del beneficio que presenta esta intervención, que es reversible y ofrece numerosas ventajas, esta técnica no muestra resultados tan positivos ni en la pérdida de peso ni en la resolución de comorbilidades como otros tipos de cirugías bariátricas. Se ha visto que, a los 6 meses de la cirugía, puede generar reducciones de aproximadamente un 15% del peso total, aumentando hasta un 28% a los 2 años de la cirugía ²⁰⁰ .

Otros estudios han mostrado disminuciones de solamente un 20% del peso total a los 2 años de la cirugía ²⁰¹, mientras que otras investigaciones han concluido que a los 2 años de la cirugía, el exceso de peso perdido (EPP) fue de un 39% ²⁰². No obstante, esta cirugía es más eficaz que otros tratamientos, como el tratamiento dietético o el farmacológico ²⁰¹.

Sin embargo, también tiene inconvenientes.

Por un lado, produce pérdidas de peso hasta el año o los dos años de la cirugía, y posteriormente hay un estancamiento o reganancia del mismo. Algunos estudios muestran como el EPP se mantiene desde el primer año de la cirugía (39,2%) al tercero (39%) ²⁰², mientras que otros estudios reportan un EPP de un 47.17% al año de la cirugía, reduciéndose este hasta un 39.78% transcurridos 5 años de la misma ²⁰³.

Por otro lado, las pérdidas de peso producidas en este tipo de cirugías no son tan efectivas comparadas con las de otras técnicas. Al año de la cirugía se ha mostrado un EPP de un 39.2% para la banda gástrica ajustable, mientras que para la gastrectomía vertical, el EPP fue de un 62.3% ²⁰².

La misma tendencia se encuentra respecto al control de comorbilidades.

Aunque esta cirugía provoca una mejora de las comorbilidades asociadas a la obesidad, estas se reducen en menor medida que mediante otras técnicas quirúrgica.

La resolución de la hiperlipidemia se presenta en un 59% de los casos, siendo de un 43% para la hipertensión y de un 56% para la DMT2 ²⁰⁴. No obstante, estos efectos no parecen mantenerse a largo plazo. Algunos estudios han concluido que, los niveles de hemoglobina glicosilada al año de la cirugía son de un 5.8%, mientras que a los 5 años han aumentado hasta un 6.32% ²⁰³.

Respecto a la DMT2 o a la esteatosis hepática, otras técnicas como el *bypass gástrico*, se han mostrado mucho más efectivas que la banda gástrica ajustable ¹²⁷.

2.1.1.4 Gastrectomía vertical

Esta técnica implica la sección del estómago de manera vertical, con el objetivo de reducir su tamaño hasta un 25% de su cavidad inicial ¹⁶⁷. La digestión y la función gástrica no se alteran, ya que el píloro permanece intacto ¹⁶⁷. El objetivo de esta cirugía es reducir la cavidad gástrica a 60 - 200mL aproximadamente ¹⁶⁶. Esta tubulización del estómago se realiza principalmente sobre la curvatura menor gástrica, ya que es la parte menos distensible del estómago.

TÉCNICA QUIRÚRGICA: En la actualidad, esta cirugía se realiza por vía laparoscópica, con la siguiente colocación de trócares: 1) neumoperitoneo en la línea media claviclar izquierda, con un trocar óptico de 12 mm, si bien hay grupos que lo realizan mediante aguja de Veress; 2) a 16-18 cm por debajo de la apófisis xifoides en la línea media, trocar de 11 mm; 3) un trocar más de 12 mm en la línea media claviclar derecha; 4) para el primer ayudante, un trocar de 5-11 mm subcostal izquierdo; 5) para el separador hepático, un trocar de 5-11 mm subxifoideo.

Se procede a la devascularización de la curvatura mayor próxima a la pared gástrica con un instrumento de sellado o cauterización, comenzando este proceso a 10 cm del píloro, para así poder progresar tanto en dirección caudal como cefálica. En dirección craneal, se completa la sección de los vasos cortos hasta el ángulo de His, con la visualización del pilar izquierdo del hiato. La disección debe realizarse en dirección caudal hasta aproximadamente 4-6cm del píloro.

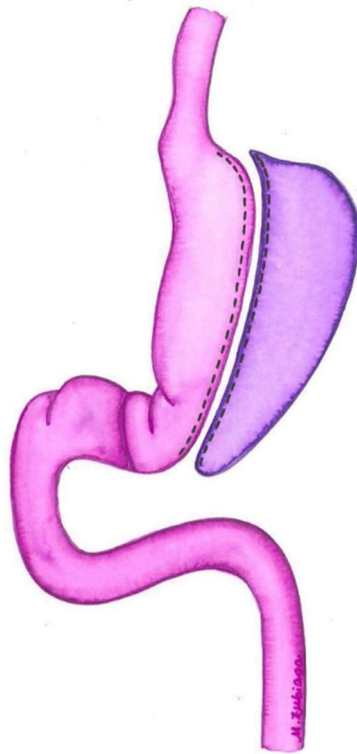


Figura 10 Gastrectomía vertical

La sección gástrica debe iniciarse en el antro y se realiza mediante endograpadoras lineales mecánicas.

Previamente a la sección del estómago, se introduce una sonda orogástrica de calibre ¹⁶⁶. La mayoría de cirujanos optan por reforzar la línea de grapas mediante una sobresutura; usando cargas reforzadas con sustancias hemostáticas durante el grapado, o bien aplicando pegamentos o sellante al finalizar la cirugía. Todos estos métodos han demostrado reducir el sangrado postoperatorio, pero no la tasa de fugas por la línea de grapas.

2.1.1.4.1 Indicaciones para la gastrectomía vertical

Esta técnica se empleó inicialmente como un primer paso hacia el *bypass gástrico* o el cruce duodenal en pacientes con alto riesgo quirúrgico, para intentar conseguir una pérdida de peso suficiente que permitiera efectuar posteriormente el tiempo malabsortivo de estos procedimientos con mayor seguridad.

Sin embargo, en numerosos pacientes planeados para estas cirugías en dos tiempos, se objetivó que la GV conseguía una pérdida de peso suficiente, resultando innecesaria una segunda intervención; así surgió la GV como procedimiento bariátrico único ^{167,174}.

Aunque, como se verá en el siguiente apartado, la gastrectomía vertical presenta grandes reducciones de peso a corto plazo, su eficacia a medio y largo plazo es en la actualidad un tema controvertido. Como procedimiento restrictivo, la correcta selección de los pacientes es la clave del éxito, pero al generalizar su indicación se incluyen numerosos pacientes inadecuados que, consecuentemente harán fracasar la técnica.

En la actualidad, un gran número de equipos eligen inicialmente esta gastrectomía, y en caso de que no sea exitosa, deciden realizar una cirugía de revisión ^{170,177}.

Pero hay que tener en cuenta que los resultados de los procedimientos realizados como cirugía de revisión siempre son peores que esos mismos procedimientos realizados como cirugía primaria.

Aunque, como ya hemos mencionado, la GV está siendo indicada para todo tipo de pacientes, la evidencia científica apoya su indicación principalmente en las siguientes situaciones ²⁰⁵:

- IMC superior a $50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.
- IMC entre $35\text{-}40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ sin comorbilidades.
- Cirugías abdominales previas
- Pacientes adolescentes.
- Patología hepática.
- Patología gástrica (úlceras, pólipos, lesiones precancerígenas).
- Edad superior a 60 años.
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Ingesta crónica de fármacos que requieran asegurar su absorción

2.1.1.4.2 Resultados de la gastrectomía vertical

La gastrectomía vertical ha demostrado ser una técnica eficaz tanto para las reducciones de peso como para mejorar las distintas comorbilidades asociadas a la obesidad.

Por medio de esta cirugía se logran mejores resultados en ambos parámetros, que con la banda gástrica ajustable ²⁰⁶.

Se ha mostrado que a corto y medio plazo es una técnica con una alta eficacia en la pérdida de peso.

El estudio realizado por Arias et al. mostró como a los 3 meses de la intervención se obtuvo una reducción de 21 kg de peso total, llegando a un 50,8% del EPP a los 6 meses, aumentando esta cifra hasta un 67,9% a los 2 años de la cirugía²⁰⁷. Otros estudios también han mostrado grandes reducciones de peso a corto plazo, con pérdidas de aproximadamente 30 kg a los 3 meses de la cirugía²⁰⁸, o ratios de entre un 55-85% del EPP al año de la cirugía^{195,209}.

Respecto a la resolución de comorbilidades, distintos estudios han observado una remisión del 95% de la hipertensión y del 100% de DMT2, hiperlipidemia y del SAHS a los 5 años de la cirugía²⁰⁹. No obstante, otros estudios muestran que solo el 63% de los pacientes tuvieron reducciones de los niveles de glucemia a los 5 años de la cirugía¹⁹⁵. Resultados similares son los ofrecidos por Brethauer et al., que concluyeron en su revisión que el 70% de los pacientes sometidos a GV reducían los porcentajes de la DMT2²¹⁰. Otros estudios han mostrado una resolución de la dislipidemia y de la resistencia a la insulina de un 80% y un 84,7% respectivamente a los 5 años de la cirugía²¹¹.

Pero este tipo de cirugía también presenta inconvenientes a largo plazo, y la literatura científica muestra de manera frecuente ganancias del peso perdido. El estudio realizado por Braghetto et al., mostró como al año de la cirugía, la gastrectomía vertical generaba grandes reducciones de peso (84,8% del EPP), sin embargo, con el transcurso del tiempo, esta cifra fue disminuyendo hasta un 71.5% a los 3 años de la cirugía, y a un 57.3% a los 5 años de la misma, mostrando un 30% de pacientes con ganancias de peso tras haber alcanzado su peso más bajo¹⁹⁵. De la misma manera, en otro estudio se muestra como al año de la cirugía, los pacientes sometidos a GV presentan un 88% del EPP, mientras que a los 5 años, el EPP disminuye hasta un 63%²¹¹.

Otro de los inconvenientes de esta técnica es que puede aumentar la probabilidad de padecer reflujo gastroesofágico, tal como muestra el estudio realizado por Braghetto et al., en el que el número de pacientes que padecía esta patología aumentó de un 20% a un 31% después de la cirugía ¹⁹⁵.

En comparación con otras técnicas, un reciente metaanálisis que comparó la GV con el Bypass gástrico de una anastomosis, demostró que esta última genera mayores reducciones de peso y una mayor remisión de las distintas comorbilidades asociadas a la obesidad, así como una menor estancia en el hospital, presentando además un ratio de mortalidad más bajo ²¹².

Cuando se compara la GV con el *bypass gástrico*, a corto plazo no se encuentran diferencias significativas en la pérdida de peso. Se han mostrado pérdidas de 30 kg para el BG frente a pérdidas de 29,4 kg para GV a los 3 meses de la cirugía, incrementándose hasta los 45 kg y 43.6 kg al año de la cirugía, respectivamente ²⁰⁸. Sin embargo, en este mismo estudio se obtuvieron mayores reducciones de colesterol total y de colesterol-LDL en los pacientes sometidos a BG al año de la cirugía ²⁰⁸.

Es a partir del año de la cirugía cuando se empiezan a encontrar diferencias entre estas técnicas. A los 18 meses de la cirugía se muestra una reducción de un 64,4% del EPP para la GV, mientras que en pacientes sometidos a BG, el EPP alcanzó el 76,4% ²¹³. En el metaanálisis realizado por Zhang et al se observa que hasta los 18 meses de la intervención quirúrgica no existen diferencias en cuanto a las pérdidas de peso en función de las distintas técnicas empleadas. Es a partir de este punto en el que el BG empieza a mostrarse más eficaz respecto a las pérdidas ponderales generadas ²¹⁴. A su vez, el BG presenta una mayor efectividad frente a la resolución de la DMT2 ²¹⁴.

Por tanto, la GV es una técnica eficaz en la pérdida de peso a corto y medio plazo. Pero no tanto a largo plazo, ya que de manera frecuente hay ganancias del peso perdido, precisando en numerosas ocasiones de una cirugía de revisión.

Aunque la GV genera una reducción de las comorbilidades, esta no es tan notable como la de otras técnicas, como el BG. Y su principal inconveniente es el aumento del reflujo gastroesofágico.

2.1.2 Técnicas malabsortivas

A pesar de que las cirugías bariátricas fueron inicialmente malabsortivas, en la actualidad no son las técnicas más empleadas. De hecho, solo el 0,2% de las cirugías que se realizan a nivel mundial pertenecen a este tipo de técnicas ¹⁷⁷ actualmente.

Las más empleadas son la derivación biliopancreática (DB) y el cruce duodenal (CD)¹⁷⁷.

2.1.2.1 Derivación biliopancreática

Esta técnica fue descrita por Nicola Scopinaro en 1979 y consigue la malabsorción manteniendo un flujo de bilis y jugo pancreático por medio del asa biliopancreática ²¹⁵. Esta técnica quirúrgica genera un elevado estado de malabsorción de nutrientes, principalmente hidratos de carbono y grasas. Sin embargo, otros nutrientes como los triglicéridos de cadena corta, el alcohol y las proteínas presentan tras la cirugía un óptimo estado de absorción.

Esta técnica consiste en reducir el estómago proximal a una capacidad comprendida entre 200 y 500 cc, seccionando el duodeno a nivel postpilórico y reconstruyendo el tránsito digestivo mediante una gastroyeyunostomía con un asa en Y de Roux de 200 cm de

longitud, realizando el pie de asa a 50 cm de la válvula ileocecal, en el ileon terminal^{179,215,216}.

Esta intervención previamente descrita va a generar distintos segmentos intestinales bien diferenciados: 1) asa alimentaria: desde el estómago hasta el pie de asa; 2) asa biliopancreática: desde el duodeno hasta el pie de asa; 3) asa común: desde el pie de asa hasta el ciego²¹⁷.

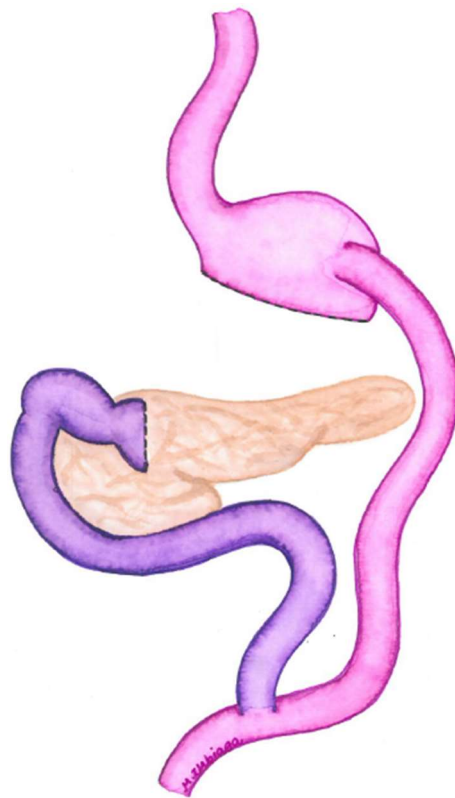


Figura 11 Derivación biliopancreática

Respecto a la sección gástrica, esta se realiza de manera horizontal persistiendo el fundus gástrico con gran capacidad para distenderse. Y se realiza una anastomosis gastroyeyunal amplia, que no precisa de calibrado. Todo esto va a generar en el paciente un periodo temporal de restricción de alimentos, de una duración aproximada de 3 meses. No obstante, una vez transcurrido este tiempo, el paciente puede ingerir alimentos de manera normal, lo que le proporciona una gran calidad de vida respecto a su ingesta.

Esta técnica tiene una gran ventaja. Como se ha descrito previamente, los pacientes bariátricos presentan una elevada dificultad para adherirse a una dieta, o seguir las recomendaciones nutricionales. Mediante esta técnica, estos pacientes pueden seguir ingiriendo las cantidades de alimentos habituales para ellos, y se puede producir igualmente la pérdida de peso, ya que dicha pérdida es independiente de la ingesta. Otra ventaja que presenta es que genera grandes reducciones de peso, como se mostrará más adelante.

Pero también presenta ciertos inconvenientes. En primer lugar, al ser una cirugía malabsortiva, va a existir una gran carencia de nutrientes, con lo que va a precisar de un seguimiento médico continuado y una suplementación de vitaminas y minerales acorde con las carencias que se vayan desarrollando (principalmente vitaminas liposolubles, calcio y hierro) ^{218,220}.

Algunos pacientes desarrollan esteatorrea; habitualmente limitada en el tiempo, pero no desprovista en ocasiones de problemas perianales secundarios. El exceso de grasas en el intestino grueso va a favorecer la aparición de bacterias que las digieren y producen gases que distienden el colon. Por ello, el mal olor de las deposiciones y la flatulencia son los efectos secundarios más frecuentes.

Además, esta técnica no es totalmente reversible, y es una intervención técnicamente exigente y complicada, mostrando una tasa relativamente elevada de morbilidad y mortalidad (aproximadamente un 2%) ¹⁶⁷. A su vez, esta cirugía presenta varias complicaciones tras la misma además de las nombradas previamente, como úlcera de boca anastomótica, hipoalbuminemia, desnutrición proteica, anemia o astenia entre otras ¹⁶⁷.

2.1.1.2.1 Indicaciones derivación biliopancreática

Esta técnica se indica principalmente en pacientes con un IMC muy elevado, superior a $60 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ²¹⁹, debido a que genera un gran estado de malabsorción y permite la gran pérdida de peso necesaria en pacientes con superobesidad.

La variación de las medidas intestinales ofrece la posibilidad de que se realice en pacientes con un IMC más bajo y que se adapte a las características de cada caso, variando la longitud intestinal. Hay que tener presente que en pacientes mayores, su capacidad de absorción está mermada, con lo que la longitud de tránsito global debe de ser mayor. Por este motivo, las técnicas malabsortivas son raramente realizadas en ancianos ^{179,216}.

Además, debido a sus excelentes resultados en la remisión de comorbilidades, la DB se recomienda en pacientes que presenten distintas comorbilidades mal controladas.

Por último, aunque el paciente se debería de comprometer a adquirir unos hábitos de vida saludables tras la CB, en muchas ocasiones estos son incapaces de reducir su ingesta. Por lo tanto, podría ser una alternativa adecuada en pacientes que no muestren ninguna intención de modificar sus hábitos tras la cirugía, ya que la pérdida de peso es independiente de la ingesta de alimentos.

2.1.1.4.2 Resultados de la derivación biliopancreática

Esta técnica ha mostrado ser de gran eficacia, tanto para la pérdida de peso como para la reducción de comorbilidades. Con ella se generan grandes reducciones del peso total a corto plazo tras la cirugía, alcanzando entre un 73,5% y un 81,3% al año de la cirugía, y manteniendo el EPP sobre el 80% a los 2 años de la cirugía ²¹⁹. Y también se ha mostrado como una cirugía exitosa a largo plazo respecto al control del peso; pacientes sometidos a DB, a los 10 años de la cirugía presentan una media de un 63,7% del EPP ²²⁰. En este mismo estudio se comprobó que un 80,6% de los pacientes presentan un EPP superior al 50% a los 10 años de la cirugía, mientras que un 29% reportaron un EPP superior al 75%, evidenciado así la eficacia de esta cirugía a largo plazo ²²⁰.

De la misma manera, esta técnica también provoca grandes beneficios en la reducción de las distintas comorbilidades asociadas a la obesidad y ha mostrado excelentes resultados incluso a muy corto plazo. Por ejemplo, algunos estudios han reportado a los 4 meses de la cirugía, una remisión del 100% de los casos de DMT2 y del 94% de los pacientes con hiperuricemia²¹⁹.

También se producen remisiones completas de hipertensión y hipertrigliceridemia en el 81% y 95% de los pacientes, respectivamente ²¹⁹. De hecho, al año de la cirugía se han observado reducciones de la presión arterial sistólica de 175 mmHg, de 53,5 mg/dl de colesterol total o de 46 mg/dl de los niveles de glucosa en pacientes diabéticos ²²⁰. A su vez, estas mejoras se mantienen en el tiempo, y se ha observado que, tras una reducción de los niveles de HbA1c hasta un 5,1% en pacientes diabéticos, estos niveles se mantuvieron idénticos a los 10 años de la cirugía, reportando una tendencia similar en los niveles de colesterol y de presión arterial, tanto sistólica como diastólica ²²⁰.

2.1.2.2 Cruce duodenal

El cruce duodenal es una técnica que combina la restricción de la ingesta de alimentos y la malabsorción en el intestino delgado, predominando el efecto malabsortivo ²²¹.

En esta técnica, se elimina la curvatura mayor gástrica, reduciéndose así el volumen gástrico y la ingesta, y permitiendo un vaciado normal.

Una vez pasado el píloro, en la primera porción duodenal, se deriva el bolo alimentario desde el duodeno al íleon, provocando una malabsorción severa ²²².

En ocasiones, esta cirugía se realiza en dos tiempos. En pacientes con un IMC superior a $60 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ se realiza un primer tiempo de GV, hasta que el IMC se reduce a menos de $50 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$, y seguidamente, se reinterviene realizando la DB.

A la hora de realizar el tiempo malabsortivo (derivación biliopancreática distal), ciertos autores recomiendan medir todo el intestino delgado, desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal y utilizar el 50% de su longitud proximal como asa biliopancreática, el 10% distal como asa común y el 40% intermedio como asa alimentaria ²²².

Mediante esta técnica, la malabsorción que se produce es selectiva. El asa digestiva absorbe los hidratos de carbono con relativa facilidad, mientras que la absorción de proteínas que se produce tras la cirugía es adecuada. Sin embargo, las grasas solamente se absorben en el asa común, reduciéndose ésta de forma drástica al dejar sólo entre 50 a 100 cm de longitud intestinal con capacidad de absorción para estos nutrientes.

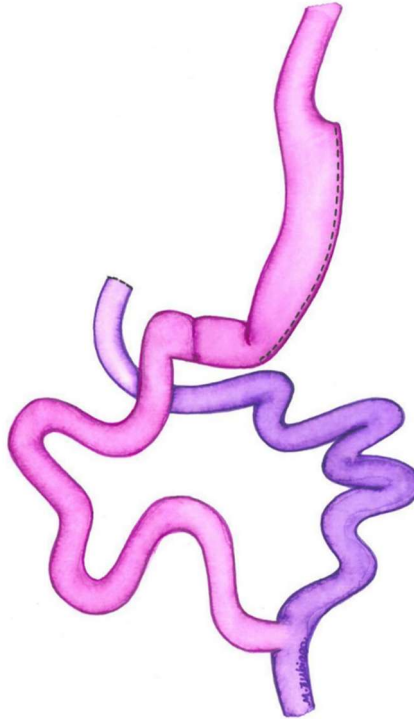


Figura 12 Derivación biliopancreática con cruce duodenal

Aunque esta técnica presenta una gran eficacia en la reducción de comorbilidades y en la pérdida de peso, también tiene ciertos inconvenientes.

Al generar un exceso de grasas en el colon, aparecen bacterias que producen gases que lo distienden, generando flatulencias y mal olor en las deposiciones.

Además, tras la aplicación de esta técnica, se presentan deficiencias en determinadas vitaminas liposolubles, hierro y calcio, y los pacientes deben tomar suplementos durante toda su vida ^{221,223}.

También presenta otros efectos secundarios, como es cierto grado de disfunción hepática, manifestándose como alteraciones de las transaminasas, si bien este efecto suele ser transitorio durante el postoperatorio precoz. Por otro lado, las pacientes con menstruación requieren aporte de hierro oral adicional y en ocasiones por vía parenteral. Además, debido a que se excluye la mayor parte del duodeno, los pacientes se deben de suplementar con calcio ^{218,224}.

2.1.2.2.1 Indicaciones del cruce duodenal

Esta técnica se recomienda principalmente en pacientes con un IMC muy elevado, y más aún si hay comorbilidades asociadas ²²⁵.

2.1.2.2.2 Resultados del cruce duodenal

Esta técnica quirúrgica proporciona unos resultados excelentes en los aspectos referentes a la resolución de comorbilidades y a la pérdida de peso.

Respecto a la pérdida de peso, se han mostrado reducciones de IMC de hasta $20 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ durante el primer año postoperatorio ²²¹. En solamente 6 meses, se alcanza alrededor del 40% del EPP²²⁶, logrando aproximadamente un 70% del EPP al año de la cirugía ²²⁷.

Estas pérdidas de peso se mantienen también a medio plazo, y se ha reportado que a los 5 años de la cirugía, los pacientes siguen teniendo rangos que evidencian el éxito de la cirugía, en torno al 70% de EPP ²²⁷.

De la misma manera, a largo plazo se muestra altamente eficaz, manteniendo las pérdidas de peso, alcanzando cifras de hasta un 75,2% del EPP a los 10 años de la intervención²²⁸. Al comparar esta técnica con otros tipos de CB, se puede observar que ésta es la más eficaz en términos de pérdidas de peso.

Por ejemplo, a los 6 meses de la cirugía, mediante el cruce duodenal se consigue un 38,2% del EPP, mientras que esta cifra es de un 32,1% para el BG ²²⁶. Esta tendencia se mantiene con el tiempo, y se observa que, a largo plazo, mientras que por medio del BG se alcanza un 55.4% del EPP, por medio del CD se llega al 75%, mostrándose superior también a la GV (57% del EPP) y a la banda gástrica ajustable (45,9% del EPP) ²²⁸. Sobre todo, a largo plazo, el CD se ha mostrado más eficaz en las reducciones de peso, produciendo una pérdida de peso corporal adicional a 6,2 unidades en comparación con el BG ²²⁹.

Igualmente, es una técnica muy eficaz para la remisión de comorbilidades, observándose una remisión de la DMT2 en un 97,9% de los casos, una resolución de la hipertensión en un 83,4% de los casos y de la hipercolesterolemia en un 87,2% de los pacientes ²³⁰. Algunos estudios comparativos han mostrado como esta técnica también es superior al BG en la resolución de las comorbilidades a corto plazo, mostrando una probabilidad 2,2 veces mayor para disminuir la hipertensión, de 1,76 para SAHS y de 2,53 para la DMT2 en comparación con GV, mientras que para el BG estas probabilidades fueron de 1,54, 1,46 y 1,63, respectivamente ²³¹. De hecho, varios metanálisis han mostrado como el CD es la técnica bariátrica que muestra una mayor remisión de los casos de DMT2 ^{232,233}.

2.1.2 Técnicas mixtas

2.1.2.1 Bypass gástrico en Y de Roux

El primer BG fue realizado en 1966 por Edward E. Mason ¹⁶⁹. Desde ese momento, esta técnica ha ido evolucionando y aumentando en el número de realizados anualmente, hasta llegar a ser en 2013 el tipo de CB más efectuada, con 209.352 cirugías, lo cual significó un 45% de las técnicas bariátricas en ese año ¹⁷⁰.

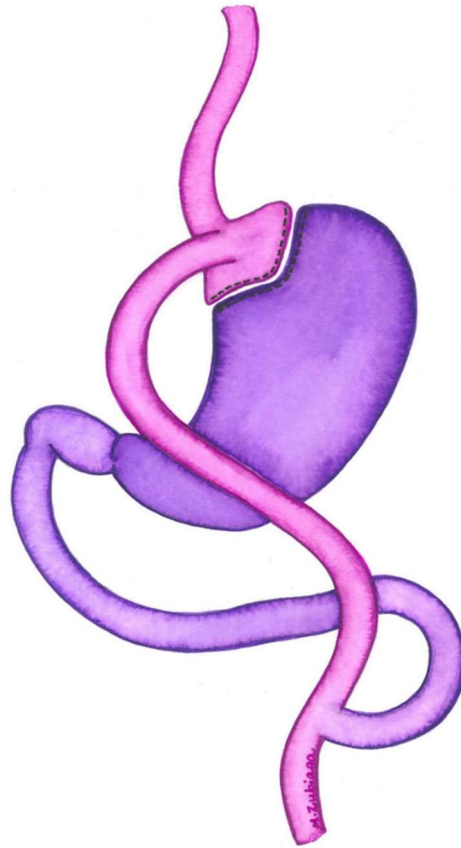


Figura 13 Bypass gástrico en Y de Roux

Pero en los últimos años, este tipo de intervenciones han ido disminuyendo y en 2016 se registraron un total de 191.326, observando como el porcentaje de estas cirugías disminuyó de 45% (2013) a 30% (2016), viéndose sobrepasado por la GV ¹⁷⁷.

Esta técnica combina la restricción y la malabsorción, si bien, a diferencia del CD, ambos componentes son considerados como de igual valor para conseguir el resultado final.

La intervención consiste en realizar un pequeño reservorio gástrico, inferior a 30 mL, a expensas de la curvatura menor. Un asa alimentaria (de longitud variable entre 50-150 cm) que puentea el intestino delgado proximal. Y un asa biliopancreática (de longitud variable entre 50-120 cm) que conduce la bilis y el jugo pancreático hasta juntarse con el

asa alimentaria ¹⁷⁸. El asa alimentaria y el asa biliopancreática se anastomosan mediante un montaje en “Y de Roux”.

Dependiendo del tipo de obesidad que presenta el paciente, se puede realizar un bypass largo, alargando una de estas asas (alimentaria o biliopancreática) hasta una longitud de entre 150-200 cm, aumentando de esta forma el efecto malabsortivo.

Por otra parte, el BG distal aumenta aún más el componente malabsortivo, al dejar un asa común para absorción de entre 50-100 cms, colocando a esta cirugía cerca de la DB.

El BG presenta ciertas ventajas frente a otro tipo de cirugías. Debido a la realización del reservorio gástrico, la capacidad para ingerir alimentos es limitada, lo cual genera una sensación de saciedad precoz que se mantiene a largo plazo ²³⁴.

Y las secreciones salivares y los alimentos pasan directamente al yeyuno; estimulando así la liberación de péptidos intestinales y provocando un *feedback* negativo sobre el apetito a nivel central.

Otra ventaja que presenta esta técnica es que se toleran prácticamente todos los alimentos y no suele desarrollarse malnutrición proteica.

Pero esta técnica también presenta ciertos inconvenientes. Tras realizarla (al igual que en las técnicas malabsortivas) se producen reducciones de la densidad mineral ósea. En un estudio se reportó que, a los 6 meses de la intervención, ya se habían producido reducciones significativas, siendo éstas de un 7,4% para densidad mineral del hueso de la columna vertebral, de un 10,5% para la densidad mineral ósea de la pelvis y de un 3% para la densidad mineral total a los 12 meses de la cirugía ²³⁵.

A pesar de que la prevalencia de carencias nutricionales es menor que tras los procedimientos malabsortivos, tras el BG también es necesaria la suplementación multivitamínica y mineral diaria. Y a pesar de ella, hasta un 49% de los pacientes presentan deficiencias de hierro, un 35% tienen deficiencias de ácido fólico y la hipocalcemia sucede en el 10% de los casos, mientras que las deficiencias en vitamina B12 alcanza al 70% de los pacientes ^{236, 237}.

2.1.2.1.1 Indicaciones para el bypass gástrico en Y de Roux

Esta técnica provoca grandes beneficios, sobre todo en la reducción del peso y resolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Estos beneficios son tan grandes, que a esta técnica se le sigue considerando el *gold standard* de la CB, porque combina excelentes resultados con escasas complicaciones postoperatorias y secuelas nutricionales.

Las principales indicaciones para el uso de esta técnica son las siguientes:

- Pacientes con un IMC superior a $50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. Esto se debe a que las técnicas puramente restrictivas suelen tener un bajo porcentaje de éxito en pacientes con un IMC superior a $50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ^{238,239}.
- En individuos que presentan trastornos de alimentación. Esta cirugía se recomienda en pacientes en los que existe una elevada probabilidad de que no sean capaces de adherirse a una dieta o mantener unas pautas nutricionales saludables. En estos casos, las técnicas restrictivas no son eficaces a medio-largo plazo, ya que la cavidad gástrica aumenta y admite una mayor ingesta de alimentos, con la consecuente ganancia de peso. Por otra parte, en pacientes incapaces de adherirse a unas pautas nutricionales, las técnicas puramente

malabsortivas tampoco son recomendables, ya que desarrollarían graves déficits nutricionales que podrían llegar a poner su vida en peligro^{234,240,241}.

- Es una de las técnicas más recomendadas para la reducción de las comorbilidades asociadas a la obesidad, ya que disminuye la incidencia de enfermedades como la hipertensión, la DMT2 o las dislipidemias ²⁴².
- Por último, cuando las técnicas restrictivas no se han mostrado eficientes, el BG podría tener cierta indicación como cirugía de revisión, tanto para aumentar la pérdida de peso y mejorar el control de comorbilidades, como para tratar el reflujo gastroesofágico que puede aparecer tras las técnicas restrictivas ²⁴³.

2.1.2.1.2 Resultados del BG

El BG ha demostrado ser una cirugía muy eficaz en la pérdida de peso.

A muy corto plazo, se han observado pérdidas de aproximadamente 15 kg en solamente un mes, mientras que a los 3 meses de la operación, estas pérdidas alcanzan los 35 kg ¹⁷¹. Otros estudios muestran reducciones en el IMC desde un 43,4 kg·m⁻² a un 31,1 kg·m⁻² a los 6 meses de la cirugía, disminuyendo en 25,2 kg la masa grasa ²⁴⁴.

Estas reducciones de peso persisten hasta el año de la cirugía, punto en el que se observa una disminución de aproximadamente 40 kg de peso corporal, siempre dependiendo la velocidad de pérdida y del peso e IMC iniciales ²⁴⁵. Por lo tanto, se observa una gran eficacia en la disminución de peso a corto plazo, mostrándose además más eficaz que la GV. El estudio realizado por Otto et al. en el año 2015 evidenció la eficacia de esta técnica, reportando que a los 12 meses de la cirugía, el EPP mediante BG alcanzó el 62,9%, mientras que mediante GV fue del 52,3%²⁴⁶.

Esta técnica también es efectiva tanto a medio como largo plazo, presentando un 69,7% y un 66,8% del EPP a los 5 y 8 años de la cirugía, respectivamente²⁴⁷. Otros estudios han mostrado valores de un 62,5% del EPP a los 5 años, y de un 63,5% a los 10 años de la cirugía, por lo que también se considera una técnica beneficiosa a largo plazo²⁴⁸.

De la misma manera, es de gran eficacia para la resolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Después de la cirugía, los niveles de glucemia se reducen desde unos valores medios de 106,5 mg/dl iniciales a 93,9 mg/dl y 88,1 mg/dl a los 6 meses y al año de la cirugía respectivamente, mientras que los de colesterol total se reducen en estos mismos periodos de tiempo, desde valores medios de 187,4 mg/dl a 140,5 mg/dl y 136,9 mg/dl²⁴⁹. Otro estudio mostró como los niveles de HbA1C disminuyeron, reduciéndose los pacientes que precisaban medicación de un 85% a un 37%, y la necesidad de tratamiento insulínico de un 40% a un 6%²⁵⁰. A su vez, los pacientes con hipertensión se redujeron de un 73% a un 54% y los pacientes con dislipidemia de un 72,8% a un 53,8%²⁵⁰.

Además, esta cirugía se muestra más eficaz que la GV para la remisión de ciertas comorbilidades a corto plazo, como la DMT2 (91,5% de remisión en BG frente a un 85,2% en GV), la hipertensión (84,3% BG vs. 75,9% GB) y las dislipidemias (78,3% GB vs. 38,6% GV)²⁵¹.

2.2 Inconvenientes de la cirugía bariátrica

A pesar de los grandes beneficios que proporciona la CB, también presenta ciertas desventajas.

Por un lado, es una cirugía que no se encuentra exenta de complicaciones. En un metaanálisis en el que se incluyeron a 161.756 pacientes, se concluyó que aparecían complicaciones en un 17% siendo este porcentaje mayor para el BG ²³⁷. A su vez, aunque en la actualidad es bajo, también presenta cierto grado de mortalidad, situándose la mortalidad preoperatoria en un 0,08%, mientras que la postoperatoria alcanza un 0,31%, siendo estos datos superiores en el BG, con tasas de 0,38% y 0,72% respectivamente ²³⁷.

Por otro lado, después de la cirugía pueden presentarse carencias en ciertos macro y micronutrientes. En un metaanálisis se determinó que el número de pacientes con anemia aumentó de un 12,2% antes de la cirugía a un 20,9% a los 12 meses y a un 25,9% a los 24 meses de la misma ²⁵². Este mismo metaanálisis mostró también un incremento de los pacientes con déficit de ferritina, aumentando de un 7,9% antes de la cirugía, a un 13,4% y 23% a los 12 y 24 meses de la intervención respectivamente ²⁵².

De la misma manera, se presentan carencias de vitamina B12, cuadruplicándose después de la cirugía, pasando de presentarse en un 6,4% de los pacientes antes de la cirugía a un 25,5% al año de la intervención ²⁵³, resultando en que un 81% de los pacientes sometidos a BG precisen de suplementación ²⁵⁴.

Tras la cirugía también se detectan grandes reducciones de la densidad mineral ósea y de la masa libre de grasa (masa magra). Para la GV se observó que al año de la cirugía, la densidad mineral ósea de la cadera y del cuello femoral se redujeron en un 8.3% y 7.1%, mientras que las reducciones de la densidad mineral ósea de la cadera son de un rango de entre un 8-11% después del BG ²⁵⁵.

También se producen grandes disminuciones de la masa libre de grasa, siendo estas de unos 10 kg al año de la cirugía y aumentando con el tiempo ^{235,246,249,256-258}, lo que puede

llevar a determinados inconvenientes, como una reducción de la tasa metabólica basal o una disminución de la capacidad funcional ²⁵⁹.

2.3 Ventajas de la cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica genera importantes reducciones de peso, provocando que los niveles de masa grasa disminuyan en gran medida. En solo 3 meses, ya se observan reducciones de 35 kg ¹⁷¹, reportando pérdidas de masa grasa de 25 kilogramos al año de la cirugía ²⁶⁰.

A su vez, sobre todo en cirugías mixtas y malabsortivas, estas pérdidas de peso se mantienen a largo plazo y se observa que después de 10-20 años de la intervención, estas técnicas siguen siendo exitosas, con una media de un 55,4% del EPP en BG, de un 71,5% en DB y de un 75,2% para el CD ²²⁸.

Se muestran los mismos efectos en la mejora de las comorbilidades asociadas a la obesidad ²³².

En la figura 14, se pueden observar los efectos en las pérdidas de peso de distintas cirugías ²⁶¹.

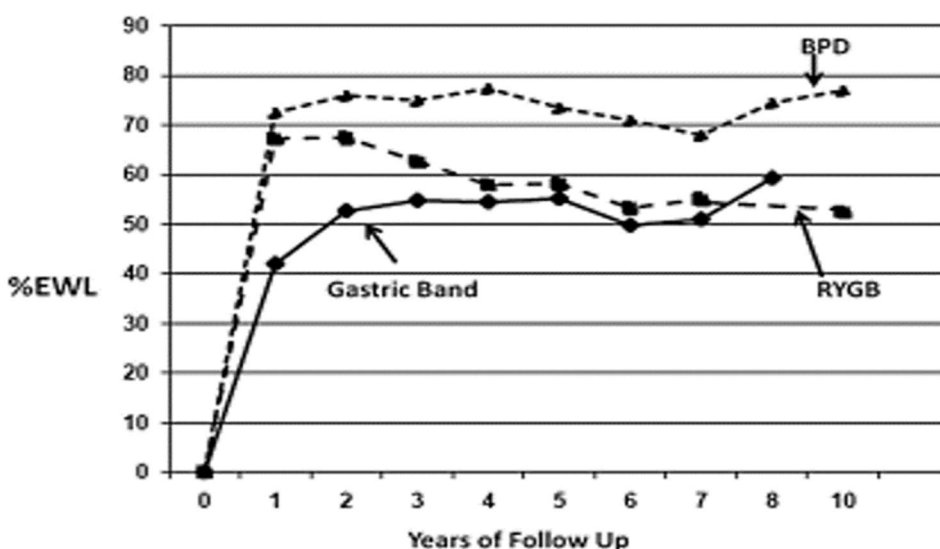


Figura 14 Porcentaje del EPP en función de la cirugía efectuada ²⁶¹. EPP, exceso de peso perdido.

A su vez, en la tabla 4 se pueden observar las principales ventajas y desventajas de las técnicas quirúrgicas realizadas con mayor frecuencia.

Tabla 4 Características técnicas quirúrgicas en cirugía bariátrica ²⁶¹.

	Banda gástrica	Bypass gástrico	Gastrectomía vertical	DB y CD
Seguridad	+++	++	++	+
Efectividad	++	++	++	+++
Duración efectos	+++	+++	?	+++
Efectos secundarios	+	++	+	++
Reversibilidad	Si	No	No	No
Minimamente invasiva	+++	++	++	+
Ajustable/controlable	Si	No	No	No
Baja tasa de revisión	+	+	?	+
Requiere seguimiento	+++	++	+	++

DB, derivación biliopancreática; CD, cruce duodenal.

3. ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA

3.1 Definición

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) se refiere a la presencia de esteatosis hepática (acumulación de grasa en forma de triglicéridos en, al menos un 5% de hepatocitos, obtenido por medio de biopsia hepática) sin que se atribuya al consumo de alcohol (< 20 g al día para hombres; < 10 g al día para mujeres ²⁶²) o a otras causas secundarias de almacenamiento de tejido graso, como desórdenes genéticos, infecciones virales o medicamentos ^{263,264}.

Se pueden padecer distintas formas de EHGNA:

- a) Esteatosis simple, también conocida como hígado graso no alcohólico (HGNA)
- b) Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

El HGNA sucede cuando existe esteatosis hepática sin que exista una inflamación significativa que pueda derivar en lesión hepatocelular o fibrosis. Este tipo de EHGNA tiene un bajo riesgo de derivar en insuficiencia hepática o cirrosis, siendo además reversible.

La EHNA presenta un mayor riesgo para la salud, ya que existe una esteatosis hepática con la presencia de inflamación y lesión hepatocitaria (balonamiento hepatocelular) que puede progresar a necrosis celular. Esta patología además, puede derivar en carcinoma hepatocelular, cirrosis o en insuficiencia hepática, con lo que se puede considerar que EHNA es un estado más avanzado y grave que HGNA²⁶⁵.

Los distintos grados del espectro de esta patología se muestran en la tabla 5.

Tabla 5 Sistema de puntuación para la enfermedad del hígado graso no alcohólica²⁶²

Escala de actividad de EHGNA

Grado de esteatosis		Inflamación lobular		Balonamiento hepatocelular		Puntuación de fibrosis	
Gr.	Descripción	Gr.	Descripción	Gr.	Descripción	Gr.	Descripción
0	<5%	0	Ninguna	0	Ninguna	0	Ninguna
1	5–33%	1	< 2 focos	1	Leve	1a	Leve: Perisinusoidal zona 3
						1b	Moderada: Perisinusoidal zona 3
						1c	Portal/perportal
2	34–66%	2	2 – 4 focos	2	Moderado/ Marcado	2	Perisinusoidal zona 3 + periportal
3	>66%	3	> 4 focos	—	—	3	Puentes
—	—	—	—	—	—	4	Cirrosis

EHGNA, enfermedad del hígado graso no alcohólica; Gr, grado.

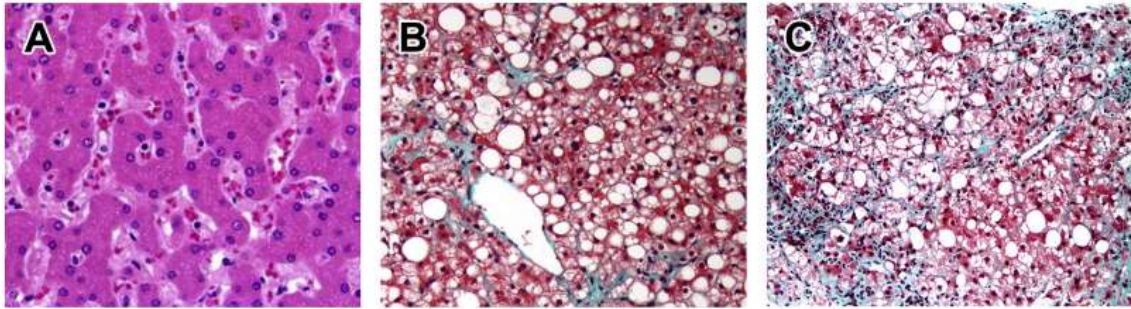


Figura 15 A) Hígado normal; B) Esteatosis no alcohólica; C) Esteatohepatitis no alcohólica ²⁶⁵.

3.2 Prevalencia

La prevalencia de esta patología ha aumentado en gran medida en los últimos años. Por ejemplo, en Inglaterra entre los años 2001 y 2015, el número de ingresos hospitalarios por EHGNA se incrementaron en 27 veces, pasando de aproximadamente 2.400 ingresos anuales a 66.276 ²⁶⁶. En otro estudio realizado de manera conjunta entre Holanda, Italia y España, se reportó que la prevalencia de la EHGNA en 2004 fue de un 0,6%, mientras que en el año 2015 este dato aumentó hasta el 2,8% ²⁶⁷.

En otros países como Estados Unidos, también se han mostrado grandes incrementos en la prevalencia de la EHGNA en las últimas décadas. En un estudio realizado en Minnesota, se apreció un incremento de 5 veces la tasa de EHGNA, aumentando de 62 por cada 100.000 personas-año en 1997 a 329 por 100.000 personas-año en 2014 ²⁶⁸.

Todos estos incrementos han llevado a que actualmente a nivel mundial exista una alta prevalencia de esta patología, siendo un gran problema de salud. Un meta-análisis que incluyó a más de 8 millones de individuos determinó que la prevalencia de EHGNA a nivel mundial es de un 25,24% ²⁶⁹. En este mismo estudio se reportó que África mostraba la prevalencia más baja, con un 13,48%, mientras que en países de la zona medio-este se mostró la mayor prevalencia a nivel mundial, con un 31,79%. Sudamérica muestra también una elevada prevalencia, con aproximadamente un 30% de sujetos con EHGNA,

mientras que en otras regiones como en Norteamérica o Europa esta cifra alcanza a un 24.13% y a un 23,71% de la población respectivamente ²⁶⁹. En referencia a distintos países, Estados Unidos muestra la tasa más elevada de pacientes con EHGNA a nivel mundial alcanzando al 26,3% de la población, mientras que otros países asiáticos también presentan tasas altas, con un 17,6% en China y un 17,9% en la población japonesa ²⁷⁰. En referencia a países Europeos, la EHGNA se presenta en un 22,9% de la población alemana y en un 21,6% de los habitantes franceses ²⁷⁰. Por último, en España en 2016 el 22,9% de la población padecía EHGNA, siendo HGNA en un 18,9% y EHNA en un 3,9% ²⁷⁰.

Este problema no afecta solamente a los adultos, sino que también se da en niños y adolescentes. En un metaanálisis en el que se evaluó la prevalencia de la EHGNA en niños y adolescentes a nivel mundial, se concluyó que el 7,6% sufrían esta patología ²⁷¹. En este metaanálisis se concluyó que en Europa, el 5,7% de los niños y adolescentes padecen de HGNA, mientras que la mayor prevalencia se encontró en Sudamérica, donde la cifra alcanza el 25,1%, aunque se debe de destacar que solamente se incluyeron 2 estudios en el metaanálisis para la población sudamericana ²⁷¹. Otros estudios también han mostrado elevadas tasas de EHGNA en niños y adolescentes, con rangos de entre un 13 - 14% en Estados Unidos, y de entre 2,6 - 10% en Europa ²⁷².

Es importante destacar que la incidencia de esta patología aumenta con la edad. Por ejemplo, en hombres aumenta de aproximadamente un 15% en edades comprendidas entre 20 - 29 años, a un 25% entre los 34 - 39 años, a un 35% entre los 45 - 49 años y a un 45% en edades comprendidas entre 55 - 59 años ²⁷³. A su vez, también presenta diferencias entre géneros, afectando en mayor medida a los hombres. De la misma manera, esta diferencia entre géneros también se observa en niños y adolescentes, mostrando que el 9% de los casos de HGNA se producen en varones, mientras que en mujeres esta cifra es menor, siendo de un 6,3% ²⁷¹.

Y las predicciones no son nada alentadoras. En Arabia Saudí, se ha estimado que entre los años 2017 y 2030, los niveles de población con HGNA se van a incrementar en un 48%, aumentando también los casos de EHGNA con cirrosis en un 262% en este mismo periodo de tiempo ²⁷⁴. Otros países, como Estados Unidos han encontrado esta misma tendencia y se estima que, de 83,1 millones de pacientes con EHGNA en 2015, se alcanzarán hasta 100,9 millones en 2030, significando esto un incremento de un 21% en tan solo 15 años ²⁷³. En otros países como China, se prevé que esta cifra aumente de 243,9 millones en 2016, hasta 314,6 millones en 2030, significando esto un incremento de un 22,5% ²⁷⁰. A su vez en América, concretamente en Estados Unidos, se estima en este mismo periodo de tiempo un incremento de 15,6 millones, aumentando en más del doble los pacientes que se encuentran en la fase 4 de esta patología ²⁷⁰. En países europeos se muestra esta misma tendencia, con un incremento de los casos de EHGNA de aproximadamente un 12% tanto en Italia como en Alemania ²⁷⁰.

Por último, en España el número de individuos con EHGNA se estima que vaya a aumentar en 2.2 millones entre 2016 y 2030 ²⁷⁰.

3.3 Consecuencias

3.3.1 Patologías derivadas de la EHGNA

La EHGNA va a derivar en diferentes efectos perjudiciales para los pacientes que la sufren, generando principalmente problemas cardiovasculares y oncológicos. Tal como se muestra en un estudio en el que se realizó un seguimiento de 33 años en pacientes con EHGNA, estos mostraron mayor probabilidad de padecer un evento cardiovascular, con una probabilidad 1,55 veces superior frente a individuos que no padecían EHGNA ²⁷⁵. Además, cabe destacar que hasta el 43% de las muertes en pacientes con EHGNA han sido debidas a eventos cardiovasculares ²⁷⁵.

Esta cifra es realmente alarmante, ya que el ratio de mortalidad debida a un evento cardiovascular en pacientes con EHGNA es de 4,79 por 1.000 personas al año ²⁶⁹. De hecho, en una revisión en la que finalmente se incluyeron aproximadamente 3.500 pacientes con EHGNA, se determinó que esta patología se asociaba en gran medida al grosor de las capas íntima y media carotídea ²⁷⁶. Incluso se ha concluido que los pacientes con EHNA tienen un mayor riesgo de muerte después de un trasplante hepático, siendo de 1.65 veces superior a pacientes que han recibido dicho trasplante sin padecer previamente de EHNA ²⁷⁷.

También es frecuente el desarrollo de hepatocarcinoma en estos pacientes. Actualmente la literatura científica demuestra que la esteatosis hepática conlleva un incremento de distintos tipos de lípidos, incluidos los ácidos grasos libres, provocando a su vez la muerte y regeneración de los hepatocitos. La necesidad de una mayor regulación de la leptina y la disminución de la enzima ATG7 derivan en una reducción de la autofagia, lo que provoca una mayor inflamación y un mayor estrés oxidativo. Y la disbiosis intestinal y la endotoxemia provocadas por esta patología también generan inflamación hepática.

Todos estos ciclos de regeneración hepática y la inflamación producida por la EHGNA, al sucederse de una manera repetida, generan una alta predisposición a transformación neoplásica ¹⁰⁷. A este respecto se ha demostrado que los pacientes con EHGNA tienen 6,5 veces más probabilidades de padecer carcinoma hepatocelular ²⁷⁵, mientras que otros estudios muestran una incidencia de carcinoma hepatocelular de 0,44 por cada 1.000 personas al año, ascendiendo a 5,29 / 1.000 personas al año en pacientes con EHNA ²⁶⁹.

Además de estos inconvenientes, la EHGNA también se asocia a otras patologías, como cirrosis hepática, neoplasias malignas no gastrointestinales o enfermedad infecciosa, en las que se ha visto que estos pacientes presentan un riesgo de 3.2, 1.18 y 2.71 superior respectivamente, en comparación con pacientes sin ninguna enfermedad hepática ²⁷⁵.

3.3.2 Trasplante hepático

Estos inconvenientes que se han mostrado previamente, sobre todo la descompensación cirrótica y el carcinoma hepatocelular van a derivar en ocasiones, en la necesidad de realizar un trasplante hepático, siendo esto cada vez más frecuente.

En Estados Unidos, mientras que en 2001 recibieron un trasplante de hígado un 1,2% de los pacientes que padecían EHNA, esta cifra aumentó hasta un 9,7% en el año 2009, siendo ésta la tercera causa de trasplante hepático en la actualidad ²⁷⁸. A su vez, otros estudios han reportado como los pacientes en lista de espera para recibir un hígado por la EHNA han aumentado en un 170% entre 2004 y 2013, siendo la EHNA la segunda causa de trasplante²⁷⁹. Por otro lado, la EHNA como la indicación principal para el trasplante hepático ha aumentado de un 3% en 2002 a un 19% en 2011 ²⁸⁰.

Hay que destacar que los pacientes receptores de trasplante hepático que padecen EHNA presentan ciertas complicaciones frente a pacientes sin dicha enfermedad, ya que requieren un mayor tiempo quirúrgico, tienen una mayor pérdida de sangre y la estancia hospitalaria es más larga ²⁸⁰.

3.3.3 EHGNA y calidad de vida

Estas patologías que sufren los pacientes que padecen EHGNA también van a influir en su calidad de vida.

En un estudio en el que se comparó a la población general con pacientes que padecían EHGNA, se demostró que existían diferencias en la calidad de vida entre estas poblaciones tanto a nivel mental como físico, observando como los pacientes con EHGNA obtenían menores puntuaciones en ambos componentes obtenidos mediante el cuestionario SF-36 ²⁸¹.

En otro estudio, al comparar con la población sana general, los sujetos con EHGNA presentaron puntuaciones más bajas en el componente físico (45,2 puntos) y en el componente mental (47,6 puntos) frente a 55,8 y 52,5 puntos, respectivamente de la población sana ²⁸². De hecho, en una reciente revisión en la que finalmente se incluyeron estudios que abarcaron a un total de aproximadamente 5.000 pacientes, se concluyó que los pacientes con EHGNA presentan una calidad de vida inferior que pacientes sanos, sobre todo en los dominios físicos ²⁸³.

Es más, la EHGNA ha mostrado ser la patología hepática que presenta las puntuaciones más bajas de calidad de vida de los pacientes, al menos en el aspecto físico. Un estudio en el que se comparó la calidad de vida en función de diversas patologías hepáticas, demostró que la EHGNA era la que mostraba una puntuación más baja en el componente físico, siendo esta de 34,2 puntos, mostrando puntuaciones más bajas en esta escala que otras patologías, como la hepatitis autoinmune (43,9 puntos) o enfermedad hepática colestásica (40,6 puntos) ²⁸⁴. Incluso otros estudios han mostrado que los pacientes con EHGNA presentan puntuaciones más bajas en la calidad de vida que pacientes con hepatitis B y Hepatitis C ²⁸⁵.

Junto a esto, es importante destacar que el grado en que se padece la EHGNA va a determinar la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes con EHGNA tienen puntuaciones más altas en el aspecto físico que pacientes con EHNA (47,1 vs 44,5) ²⁸².

A su vez, el estado de fibrosis también es de gran relevancia en la calidad de vida, observando como pacientes sin fibrosis tienen unas puntuaciones en el dominio físico de 47,6 puntos, mientras que en pacientes con fibrosis leves o moderadas, estas puntuaciones disminuyen hasta 46,2 y 44,6 puntos respectivamente ²⁸².

Otros estudios dividieron la muestra en pacientes con EHGNA y pacientes con EHGNA y cirrosis, observando grandes diferencias en la calidad de vida pero solo en los dominios físicos, resultando en una puntuación de 30,4 en pacientes con cirrosis y de 42,5 en pacientes sin cirrosis.

Estos resultados evidencian que, el grado de EHGNA que se padece va a determinar en gran medida la calidad de vida de los pacientes ²⁸¹.

3.3.4 EHGNA y mortalidad

Esta patología genera grandes riesgos para la salud, incidiendo también en la mortalidad de los individuos que la padecen.

La mortalidad a 10 años se muestra superior en individuos con EHGNA, siendo de un 10,2% frente a un 7,6% en individuos que no la presentan ²⁶⁸. Otros estudios en los que se realiza una media de seguimiento de pacientes con EHGNA de 7,6 años, han mostrado una tasa de mortalidad del 12,65% ²⁸⁶.

Desafortunadamente, esta tasa de mortalidad parece que aumenta en estudios que realizan un mayor periodo de seguimiento, incrementándose hasta un 20,2% en un estudio que tuvo 13,7 años de seguimiento ²⁸⁷ hasta un 59,5% ²⁸⁸ y hasta un 69.8 % ²⁸⁹ en estudios con un seguimiento de 18,5 y de 21 años respectivamente. De hecho, un paciente que presenta EHGNA tiene el doble de riesgo de mortalidad que un individuo sin EHGNA, ajustado para la misma edad y sexo ²⁶⁸. A su vez, países como Suecia han mostrado que los pacientes con EHGNA tienen una probabilidad de 1,29 veces mayor de mortalidad por cualquier causa comparado con población sin EHGNA ²⁷⁵.

Respecto al volumen total de mortalidad, en Estados Unidos las muertes producidas por EHGNA en 2015 alcanzaron 1,27 millones de personas, siendo de éstas,

aproximadamente un 30% debidas a EHNA ²⁷³. A su vez, este mismo estudio mostró una previsión de incremento de la mortalidad de un 44% para el año 2030 ²⁷³.

La misma tendencia se muestra en otros países, como Inglaterra, donde se observa que, entre los años 2001 y 2015 la mortalidad debida a EHGNA se ha multiplicado por tres ²⁶⁶ y diversas estimaciones determinan que la mortalidad causada por EHGNA va a seguir con la misma tendencia creciente ²⁷⁰.

Además, esta probabilidad de mortalidad puede aumentar en función del tipo y del grado de EHGNA que se padezca, mostrando la EHNA como un predictor independiente de mortalidad hepática, con un riesgo 9,16 mayor ²⁹⁰.

Por tanto, el estado de evolución de la EHGNA es de gran importancia, ya que el grado de fibrosis se ha asociado a la tasa de mortalidad.

Los pacientes con fibrosis de grado 1 tienen una probabilidad de 1,58 veces superior respecto a pacientes sanos de presentar mortalidad por cualquier causa, mientras que a medida que se progresa en el grado de fibrosis esta cifra aumenta, siendo de 2,52 para fibrosis de grado 2 y de 3,48 y 6,4 para fibrosis de grado 3 y 4, respectivamente ²⁹¹.

Por último, hay que destacar que la probabilidad de mortalidad debida al grado de fibrosis aumenta cuando se analiza la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática, siendo de 1.41, 9.57, 16.69 y 42.3 veces superior para fibrosis de grado 1, 2, 3 y 4 respectivamente ²⁹¹.

3.3.5 Costes ocasionados por la EHGNA

Otra consecuencia de estos altos niveles de EHGNA es la de los costes que conlleva en el sistema sanitario, ya que los incrementa de manera considerable.

Y siguen aumentando en los últimos años. El gasto sanitario medio anual debido a la EHGNA se incrementó de 2.524 dólares en 2005 a 3.608 dólares en el año 2010 ²⁹².

Estos aumentos en los gastos junto con el aumento de la prevalencia de EHGNA, han llevado a que actualmente, los costes derivados de esta patología sean demasiado elevados.

En Estados Unidos, los costes directos producidos por EHGNA ascienden hasta aproximadamente 103 mil millones de dólares, a lo que se le tiene que añadir 188 mil millones de dólares de los costes sociales asociados a esta patología. Una tendencia similar se observa en países europeos como Alemania, Francia o Italia, en los que los costes totales ocasionados por la EHGNA son de aproximadamente 56, 75 y 56 mil millones de euros, respectivamente²⁹³.

Todo esto supone una media de gasto anual por paciente de entre 354 € y 1,163 € en países europeos, y de 1463 \$ en Estados Unidos ²⁹³. A su vez, los costes medios por paciente producidos por la EHNA son aún mayores, y se ha reportado que los costes médicos directos, los costes no médicos directos y los costes indirectos son de 2.763 €, de 4.917 € y de 5,509 € por paciente, respectivamente ²⁹⁴.

En España, también se encuentran unos gastos elevados debido a la EHNA, existiendo actualmente unos costes médicos directos de 2.162 €. Esto ocasiona que los costes anuales españoles, tanto directos como indirectos, alcancen la cifra de 5,6 mil millones de euros anuales ²⁹⁴. Además, según diversos estudios, debido al actual aumento de la prevalencia de la obesidad y a su estrecha relación con la EHGNA, se prevé que estos costes derivados de esta patología aumenten de manera paralela a la obesidad, y se ha estimado que, en países como Estados Unidos, en los que la obesidad aumentará en gran medida, estos costes se incrementen hasta más de un billón de dólares ²⁹³.

3.4 Causas EHGNA

Para entender los factores que ocasionan la EHGNA, en primer lugar hay que comprender los mecanismos que llevan a esta enfermedad. Aunque aún están por determinar con exactitud, existe una teoría llamada “*multiple hit*”, centrada en la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y procesos inflamatorios,

Esta teoría afirma que, cuando existe resistencia a la insulina, se produce una hiperinsulinemia que incrementa la liberación de ácidos grasos libres, posteriormente absorbidos por el hígado, siendo la acumulación de éstos la que acaba provocando la esteatosis ²⁹⁵. Seguido a este proceso, se producen una serie de reacciones entre células de Kupffer, radicales de oxígeno y mediadores inflamatorios, las cuales van a causar la esteatohepatitis. A su vez, los ácidos grasos libres se oxidan en las mitocondrias, peroxisomas y microsomas, generando otros productos reactivos, derivando todo esto en inflamación crónica ²⁹⁵.

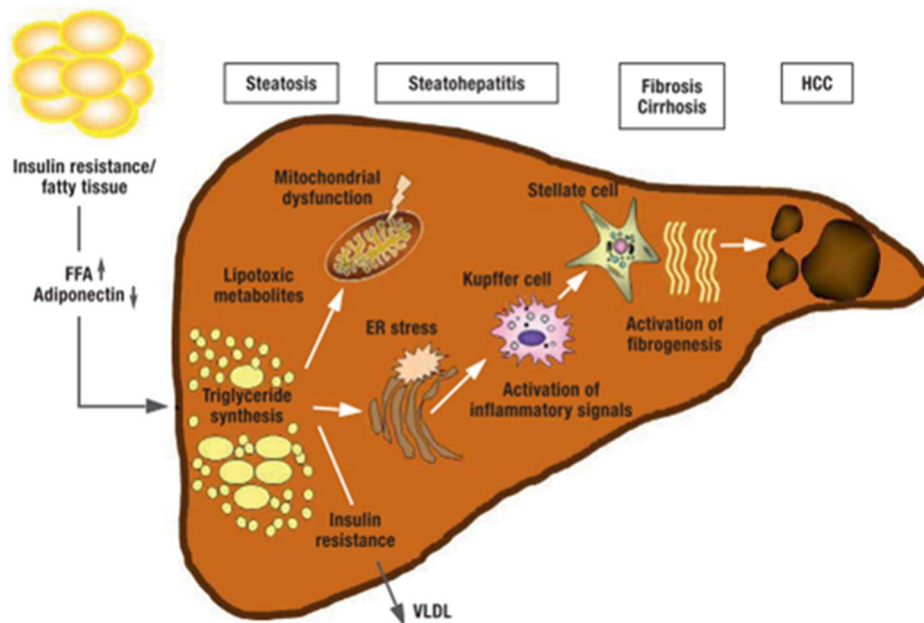


Figura 16 Patogénesis de la EHGNA. EHGNA, enfermedad del hígado graso no alcohólica²⁹⁵.

Si esta inflamación crónica persiste a largo plazo, progresará a fibrosis o cirrosis (figura 16)²⁹⁵.

Por tanto, se ha podido comprobar la importancia de distintos factores metabólicos en el desarrollo de la EHGNA.

Ya se ha señalado que en las últimas décadas, la prevalencia de la EHGNA ha aumentado en gran medida. Un estudio que evaluó la prevalencia de EHGNA y distintos factores metabólicos observó que ésta, que se encontraba en un 5,5% de la población en 1988, aumentó hasta un 11,01% en 2008²⁹⁶. Este mismo estudio reportó incrementos de un 21% a un 33% de los niveles de obesidad, de un 35% a un 51% de la obesidad central, de un 23% a un 35% de pacientes con resistencia a la insulina y de un 5,5% a un 9.1% en pacientes con DMT2²⁹⁶.

La diabetes por tanto, parece ser un factor de gran importancia en el desarrollo de esta patología, y se han encontrado asociaciones entre esta y la EHGNA. Se han mostrado distintos rangos, reportando que entre el 29,6% y el 87,1% de los pacientes con DMT2 padecen EHGNA^{297,298}. Así mismo, resultados interesantes sobre todo debido al tamaño muestral, son los de un reciente metaanálisis, en el que finalmente se incluyeron a 35.599 pacientes con DMT2, concluyendo que, de estos, el 59,67% padecían EHGNA²⁹⁹.

Y otro aspecto que parece ser de gran relevancia en el desarrollo de la EHGNA son los índices de obesidad. Tal como se ha descrito al inicio de la presente introducción, la disponibilidad de alimentos a nivel mundial ha aumentado en gran medida, incrementándose también la oferta de alimentos con alto contenido calórico. Esto ha provocado que la ingesta calórica diaria se haya incrementado enormemente. Esta mayor ingesta, además de asociarse con mayores índices de obesidad, también se relaciona con la EHGNA.

En la figura 17 se puede ver cómo, en las regiones en las que existe mayor ingesta calórica diaria por persona, la prevalencia de la EHGNA es mayor que en regiones con menor ingesta ³⁰⁰.

La mayor disponibilidad de alimentos va a derivar en mayores índices de obesidad, lo cual está estrechamente relacionado con la prevalencia de EHGNA.

Se ha visto que los pacientes que padecen EHGNA presentan una ingesta calórica media mayor (2.300 kcal diarias) que los individuos sin EHGNA (2.200 kcal diarias) ³⁰¹.

Y se ha mostrado un factor de mayor relevancia; el consumo de azúcares añadidos (los pacientes con EHGNA han referido ingerir 75,6 gramos al día, cifra muy superior a los 33,6 gramos diarios consumidos por sujetos sin EHGNA) ³⁰¹.

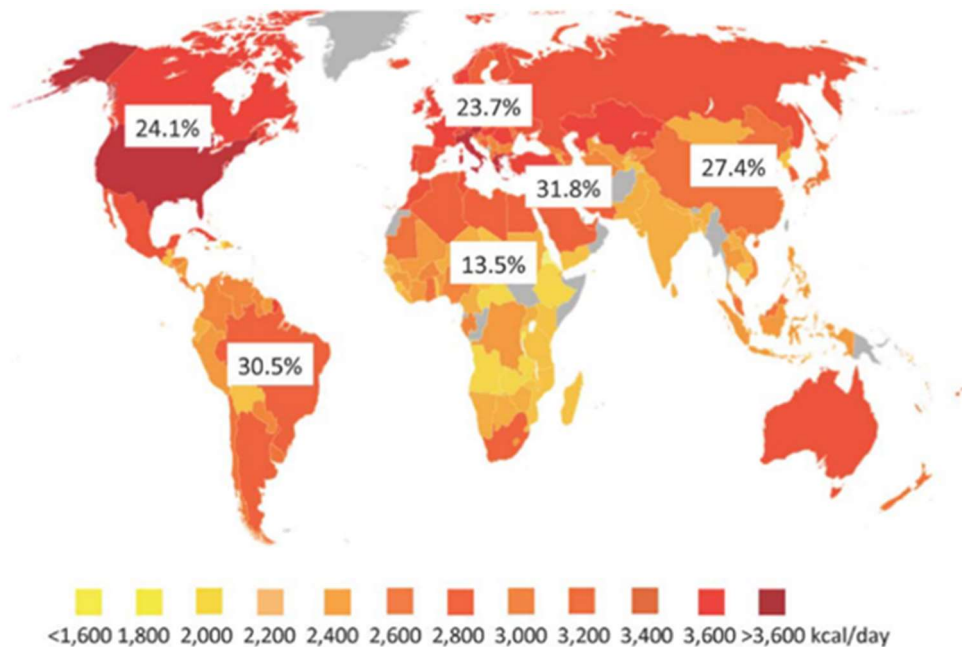


Figura 17. Prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólica y Kilocalorías disponibles per cápita³⁰⁰

Aunque existe una alta prevalencia de pacientes diabéticos con EHGNA, según diversos estudios, la obesidad y el sobrepeso son factores que pueden determinar en mayor medida el desarrollo de esta patología. A este respecto, se ha concluido que a mayor IMC, mayores son las probabilidades de padecer EHGNA.

Al comparar con individuos con peso normal, las probabilidades de padecer EHGNA son 3,5 veces superiores en pacientes con un IMC de entre 24 - 27,9 kg·m², mientras que en pacientes con un IMC superior a 28 kg·m², estas probabilidades aumentan hasta en 7,04 veces ³⁰².

Otros estudios siguen la misma línea y determinan que padecer sobrepeso u obesidad puede aumentar hasta en 13,36 veces la probabilidad de padecer EHGNA, mientras que el incremento del grado de obesidad aumenta la probabilidad de sufrir enfermedad hepática en 5,48 veces ²⁷¹.

Como se puede observar en la figura 18, las personas con normopeso presentan EHGNA en un 7,5% y un 6.7% para hombres y mujeres respectivamente ³⁰³. Sin embargo, a medida que aumenta el IMC, esta prevalencia se eleva y puede llegar a ser de un 57% y un 44% en hombres y mujeres con un IMC superior a 35 kg·m² ³⁰³.

Estas relaciones entre sobrepeso y obesidad con la prevalencia de EHGNA se dan también en niños y adolescentes. De manera general, la prevalencia de EHGNA solo se da en un 2,3% de niños y adolescentes con un peso normal, aumentando hasta un 12,5% en niños y adolescentes con sobrepeso, y hasta un 35.3% en los que padecen de obesidad ²⁷¹.

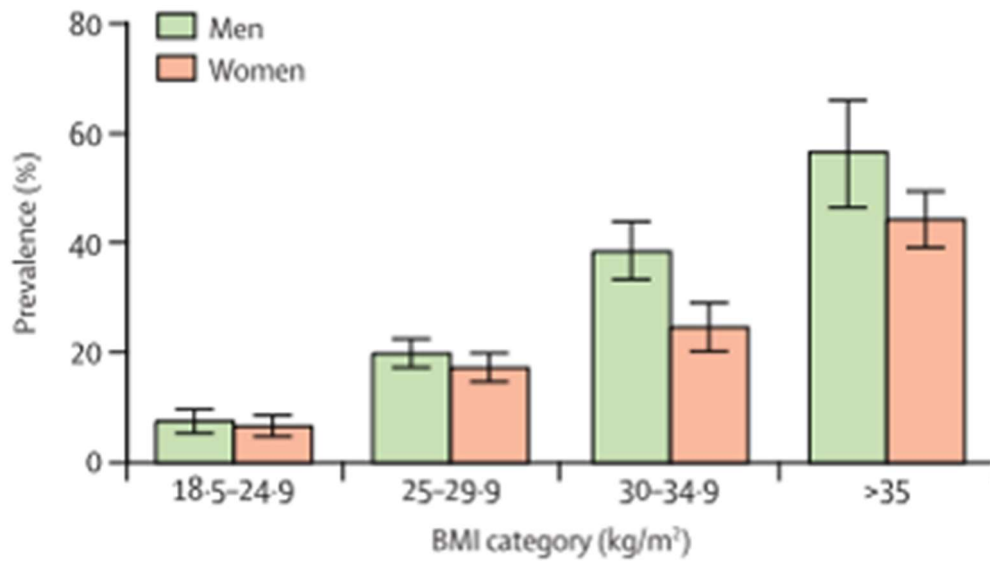


Figura 18 Prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en función del índice de masa corporal ³⁰³.

La obesidad es el factor común más habitual en pacientes con EHGNA, estando más presente que otras comorbilidades. A este respecto, Younossi et al. determinaron que la obesidad era una de las complicaciones que se presentaban en mayor medida en pacientes con EHGNA, padeciéndola un 51,34% de los pacientes, frente a un 42,54% de los pacientes que padecían síndrome metabólico y 22,51% de los pacientes con DMT2 ²⁶⁹.

Por tanto, los niveles de obesidad parecen influir en gran medida en la prevalencia de la EHGNA. En países como Estados Unidos, la población con un peso normal muestra una prevalencia de EHGNA de entre un 27 - 34%, mientras que para obesos mórbidos esta prevalencia se incrementa hasta rangos de 75 - 92% ²⁷². Datos similares se encuentran en países occidentales, donde en individuos con peso normal, la prevalencia de EHGNA alcanza al 20 - 40% de la población, mientras que en población con obesidad leve-moderada y con obesidad mórbida estos rangos aumentan hasta el 75% y el 90 - 95%, respectivamente ²⁷².

3.5 Tratamiento de la EHGNA

Un aspecto de gran importancia para reducir los niveles de EHGNA es la pérdida de peso. En la literatura científica se ha llegado a la conclusión que con la reducción de un 5% del peso total se puede disminuir la esteatosis hepática, mientras que si se reduce el peso total en un 7%, además de incidir en la esteatosis, se puede reducir el estado de EHNA³⁰⁴.

De la misma manera, se considera la reducción de un 10% del peso total como la recomendación general para tratar esta patología, ya que disminuye los niveles de esteatosis, de EHNA, y además puede disminuir la fibrosis, al menos en un estadio^{304,305} (figura 19) . En un estudio experimental se mostró que, con solo la pérdida de 9 kg se producen reducciones de un 14,7% del volumen hepático y de un 43% del contenido graso del hígado³⁰⁶.

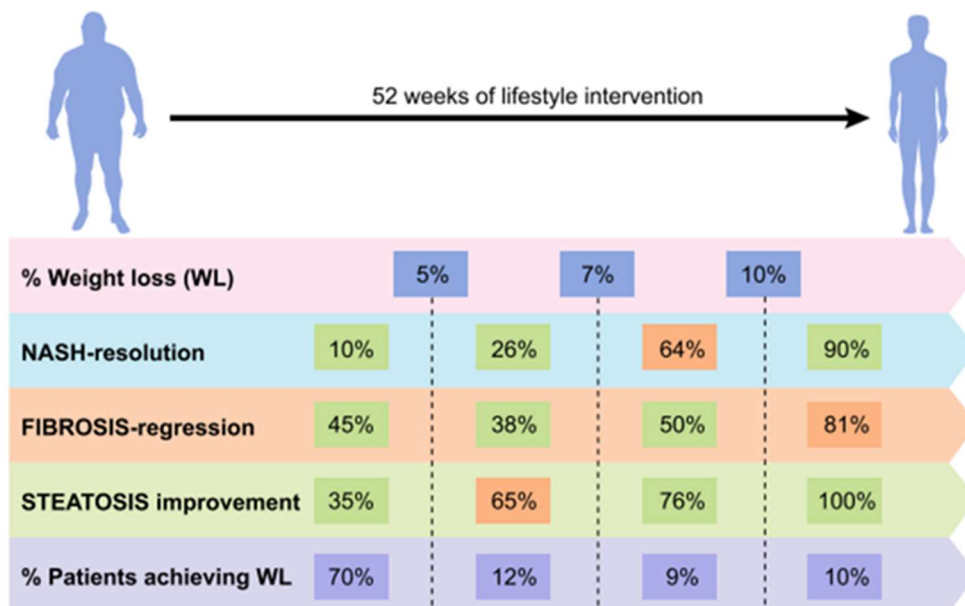


Figura 19. Resolución de la esteatosis y de la esteatohepatitis hepática no alcohólica en función de la pérdida de peso^{304, 305}

En pacientes con EHGNA, se han estudiado diversos tipos de estrategias para generar estas pérdidas de peso, las cuales se van a revisar a continuación.

Por un lado, una de las primeras opciones sobre la que se suele actuar es la dieta. Se ha descrito que alimentos como bebidas carbonatadas, alimentos procesados, alimentos con alto contenido proteico o el consumo de carne roja favorecen la presencia de la EHGNA; por tanto, cuando se realiza una intervención nutricional para hacer frente a esta patología, en primer lugar se deben de evitar estos tipos de alimentos ³⁰¹.

Por otro lado, otro de los aspectos principales y de gran importancia en referencia a la intervención nutricional es la restricción calórica.

Se ha propuesto que una restricción calórica de entre 500 y 1000 Kcal diarias sería suficiente para generar mejoras en estos pacientes ³⁰⁷, aunque restricciones calóricas de solamente 500 Kcal ya han demostrado ser eficaces ³⁰⁸. Únicamente mediante el uso de la dieta, en concreto mediante una reducción de un 25% de las necesidades energéticas diarias, se produce en sólo 6 meses una reducción de un 10% del peso total, de un 15% de grasa total y de un 28% la grasa visceral, reduciendo de manera significativa los lípidos intrahepatocitarios (LIH) ³⁰⁹.

En este mismo estudio, además de demostrar la importancia de la nutrición en estos pacientes, también se objetivó que el grado de restricción calórica aplicado en los individuos puede ser de gran relevancia, ya que los sujetos en los que se aplicó una dieta baja en calorías (890 Kcal diarias) redujeron en un 14% su peso total, en un 21% su masa grasa y en un 36% la grasa visceral, mostrando también reducciones significativas de LIH³⁰⁹.

Estos resultados afectan directamente al estado de esteatosis en el que se encuentra el paciente, y se ha reportado que tras una intervención nutricional de 12 meses, los pacientes muestran una tendencia a disminuir su “*Steatosis Score*” de 2,7 a 2,2 puntos, su “*Hepatitis Score*” de 4,4 a 3 puntos y su total “*EHNA Score*” de 9,3 a 7,5 puntos ³¹⁰.

Como se ha podido observar, la restricción calórica incide en el estado de EHGNA de los pacientes, pero además hay otros factores que son de gran importancia, como el tipo de dieta. Normalmente se han empleado dietas bajas en grasas y ricas en carbohidratos para generar pérdidas de peso, las cuales se basan en la siguiente distribución de macronutrientes: 50% carbohidratos; 30% grasas; 20% proteínas ³⁰⁴.

Sin embargo, en la actualidad han surgido numerosos estudios que indican que la dieta mediterránea puede generar grandes beneficios en pacientes que sufren esta patología.

Este tipo de intervención nutricional presenta un mayor aporte de ácidos grasos, principalmente monoinsaturados (aceite de oliva) y poliinsaturados omega-3, con una distribución de macronutrientes como la siguiente: 40% hidratos de carbono; 40% grasas; 20% proteínas ³⁰⁴.

Los estudios que han comparado estos tipos de dieta han concluido que la dieta mediterránea es la que más beneficios genera en estos pacientes, considerándose en la actualidad como la más adecuada para prevenir trastornos directamente relacionados con el desequilibrio del metabolismo oxidativo ³¹¹. Estudios que han comparado la dieta mediterránea con otros tipos de dieta, como la dieta baja en grasas y rica en carbohidratos mostrada previamente, han obtenido que en solamente 6 semanas de intervención, los pacientes que recibieron la dieta mediterránea redujeron sus niveles de LIH de un 14,2% a un 8,6%, mientras que en individuos que recibieron la dieta baja en grasas y rica en

carbohidratos, las reducciones en esta variable fueron menores, disminuyendo de un 11,2% a un 10% al finalizar el estudio ³¹².

Existen además otros factores respecto a la intervención nutricional que pueden ayudar a mejorar el estado de salud de los pacientes con EHGNA, como la ingesta de alimentos con un alto contenido en Omega-3. En referencia a esto, un metaanálisis reportó que la suplementación con el ácido graso poliinsaturado omega-3 generaba reducciones en el contenido graso del hígado en pacientes con EHGNA, siendo recomendada una ingesta superior a 0.83 gramos diarios de omega-3 ³¹³.

Otras pautas nutricionales a considerar en pacientes con EHGNA son: a) reducir la ingesta de ácidos grasos a menos de un 1% y de grasas saturadas a menos de un 7%; b) aumentar hasta 25 gramos al día la ingesta de fibra no soluble derivada de cereales; c) consumir aceite de oliva y aceite de pescados; d) no consumir más de 300 gramos a la semana de carnes rojas; no consumir más de 2 veces a la semana carnes procesadas; e) evitar la comida rápida, las calorías vacías (helados, pasteles, productos con azúcares refinados añadidos, etc.) y las bebidas azucaradas ³⁰⁷.

Y otro aspecto que puede ser beneficioso en pacientes con EHGNA es la realización de ejercicio físico. Esto ha demostrado tener efectos positivos en los pacientes con EHGNA de manera aislada, incluso sin que existan pérdidas de peso.

En un estudio realizado para evaluar los efectos del ejercicio, concretamente ejercicio de alta intensidad en pacientes con EHGNA, se pidió a éstos que no modificaran sus dietas y que realizaran únicamente las sesiones de ejercicio propuestas. Los resultados mostraron que, aunque las reducciones de peso no fueron muy elevadas (-1,4 kg), los niveles de LIH se redujeron de manera significativa, disminuyendo de un 10,6% inicial a un 7,8% después de solamente 12 semanas de un programa de ejercicio ³¹⁴.

Actualmente han surgido diversos metaanálisis que abordan esta temática. En uno de ellos, en el que se incluyeron estudios que realizaron programas de ejercicio de entre 1 y 24 semanas, se obtuvo que la realización de ejercicio producía una reducción de un 3,31% en los LIH³¹⁵.

Este mismo estudio determinó otros aspectos interesantes.

Por un lado, se concluyó que la disminución de los LIH se producía de manera independiente a la pérdida de peso (- 2,16%), aunque esta reducción era mayor cuando existía también una reducción del peso total (- 4,87%)³¹⁵.

Por otro lado, se determinó que se producían reducciones en los LIH mediante cualquier tipo de ejercicio (intervalos de alta intensidad, entrenamiento de fuerza, combinación de distintos tipos, etc.). Sin embargo, el tipo de ejercicio más efectivo para la reducción de este parámetro es el ejercicio aeróbico, concretamente el ejercicio de intensidad moderada, con una reducción de un 4,82%, frente a una reducción de 2,89% cuando se emplea ejercicio de altas intensidades³¹⁵.

De la misma manera otros metaanálisis han determinado que el ejercicio genera reducciones del contenido graso del hígado de manera independiente a la dieta^{316,317}, aunque los efectos sobre el contenido graso del hígado son mayores cuando se combinan dieta y ejercicio³¹⁶.

Además de cambios en el estilo de vida de los pacientes con EHGNA, también existen tratamientos farmacológicos, aunque aún no se ha llegado a un consenso sobre el tratamiento farmacológico más adecuado³¹⁸.

Para estos pacientes se suelen emplear sensibilizadores de insulina, antioxidantes, bloqueadores de los receptores de pentoxifilina o angiotensina³¹⁸.

No obstante, hoy no existe suficiente evidencia científica que demuestre la eficacia de estos fármacos ³¹⁹ y por tanto, no hay un tratamiento farmacológico aprobado para este tipo de patología ³⁰⁴. Además, el uso de estos fármacos viene acompañado de ciertos efectos secundarios. El uso de sensibilizadores de insulina puede generar un aumento del peso corporal, insuficiencia cardíaca o una reducción de la densidad mineral ósea, mientras que el uso de antioxidantes, concretamente de la vitamina E, parece ser que aumenta el riesgo de padecer cáncer de próstata y la mortalidad por cualquier causa ³¹⁸. Por último, el uso de pentoxifilina puede generar náuseas y vómitos, además de no ser especialmente eficaz en la resolución de EHGNA ³¹⁸.

Aunque las estrategias para disminuir los niveles de EHGNA se centran en cambios en el estilo de vida de los pacientes, quedando demostrada la eficacia de la intervención nutricional y del ejercicio, en ocasiones los pacientes con EHGNA presentan serias dificultades para mantener un adecuado estilo de vida a medio y largo plazo ³¹⁸.

Si estas dificultades se encuentran en pacientes con obesidad mórbida, la cirugía bariátrica es valorada como una opción terapéutica.

3.6 Cirugía bariátrica y EHGNA

En pacientes bariátricos la prevalencia de patología hepática es muy elevada. Se ha demostrado que entre 52% y 91% de los pacientes que están en lista de espera para CB padecen EHGNA, mientras que entre el 35% y el 88,6% presentan EHNA ¹²⁷⁻¹³¹.

Otros estudios han determinado que el 94% de los pacientes bariátricos tienen fibrosis, reportando un 5,7% la presencia de puentes fibróticos y un 2,8% de cirrosis ³²⁰. Estos niveles tan elevados de patología hepática van a presentar ciertos inconvenientes a la hora de considerar la CB.

Por un lado, el riesgo de laceración hepática durante el acto quirúrgico es mayor, ya que los depósitos de tejido graso en el hígado hacen que este sea más frágil aumentando así el riesgo de lesionarlo y provocar hemorragia ^{321,322}.

Por otro lado, un mayor volumen hepático, concretamente en el lóbulo hepático izquierdo, dificulta el acceso y visualización de la unión gastroesofágica, el fundus gástrico y el área retroesofágica ^{321,323}. Estos son aspectos que dificultan la cirugía. De hecho se ha demostrado que la hepatomegalia es el principal responsable de la conversión de laparoscopia a cirugía abierta en el 48% de los casos de bypass gástrico, mientras que la esteatohepatitis también ha demostrado ser un predictor de esta conversión. ^{324,325}.

La cirugía bariátrica es una técnica excelente para conseguir reducciones de la EHGNA ya que genera grandes pérdidas de peso, y esto se va a asociar a disminuciones en el volumen hepático y en la grasa intrahepatocitaria. Tan solo un mes tras la cirugía, el volumen hepático se reduce en un 21,37% ³²⁶.

En otros estudios se empleó el “EHGNA - Activity Score” para determinar la evolución del paciente tras la intervención y se ha observado que tras la cirugía, la puntuación obtenida en esta escala se reducía una media de 2 puntos, disminuyendo de un 21% a un 2% los pacientes que padecían EHNA ³²⁷. De la misma manera, otros estudios han concluido que el “EHGNA - Fibrosis Score” disminuye en 1 punto a los 12 meses de la cirugía ³²⁸, mientras que otras investigaciones han reportado que el *Fibrosis Score* disminuye de un 1,142 a un 0,066 puntos a los 12 meses de la cirugía, con una resolución del 55% de la fibrosis avanzada ³²⁹.

Por lo tanto la cirugía bariátrica disminuye la prevalencia de EHGNA en los pacientes que se someten a la misma.

Otro trabajo ha comprobado que a los 12 meses de la cirugía la presencia de esteatosis se redujo de un 60% a un 10% mientras que los niveles de balonamiento hepatocelular, inflamación lobular y fibrosis se redujeron 84,2%, 67,1% y 33,8% respectivamente ³³⁰.

Se han realizado numerosos estudios acerca de esta temática y también han surgido diversos metaanálisis que tratan de determinar los efectos de la cirugía sobre la EHGNA. En uno de ellos se incluyeron aproximadamente 2.400 pacientes y se determinó que, tras la cirugía, el 88%, el 59% y el 30% de los pacientes disminuyeron los niveles de esteatosis, esteatohepatitis y de fibrosis respectivamente ³³¹.

En otro metaanálisis en el que se incluyeron 15 estudios, se apreció una mejora o resolución de la esteatosis en un 91,6% de los pacientes, de la esteatohepatitis en un 81,3% y de la fibrosis en un 65.5% de los pacientes ³³². En otro de los metaanálisis que se encuentran en la literatura, también se analizaron distintos marcadores de la enfermedad hepática, evidenciando reducciones de 11,36 u/l de la GPT, de 3,91 u/l de GOT y de 10,55 u/l de fosfatasa alcalina ³³³.

Los resultados obtenidos también varían en función de las técnicas quirúrgicas realizadas. A los 6 meses de la cirugía, los pacientes que se sometieron a GV presentaban una reducción de un 20,2% en el volumen hepático y de un 68% en la densidad de protones de la fracción grasa, mientras que en pacientes sometidos a BG, estas reducciones fueron de un 25,4% y de un 74% respectivamente ³²⁶. A su vez, la rigidez hepática también disminuye en mayor medida en pacientes sometidos a BG que en pacientes sometidos a GV ³²⁸. Otros aspectos como la esteatosis o la inflamación lobular también muestran mayores reducciones mediante BG que tras GV ³³⁴.

Sin embargo, aún existe cierta controversia sobre qué tipo de cirugía genera mayores mejoras en la EHGNA.

En un reciente metaanálisis se determinó que el 91% de los pacientes mostraban resolución de la esteatosis tras el BG frente a un 75% después de la GV³³¹. En ese mismo estudio se concluyó que la GV generaba mejoras en una mayor proporción de pacientes que el BG, tanto respecto a la esteatohepatitis (76% vs 60%, respectivamente) como en la fibrosis hepática (47% vs 30%, respectivamente)³³¹.

3.7 Diagnóstico de la EHGNA

3.7.1 Biopsia hepática

Existen diferentes medios para evaluar la EHGNA siendo la biopsia hepática el método considerado como *gold standard*³³⁵. Actualmente a este método se le considera el más fiable para determinar la presencia de patología y el grado de afectación hepática³³⁶.

Y puede distinguir entre EHGNA y EHNA, además de determinar si existe fibrosis o cirrosis, y si la presencia de ésta es debida realmente a la existencia de EHGNA o a otra patología hepática. Por tanto, la biopsia hepática es necesaria para identificar pacientes con EHNA y pacientes con fibrosis temprana^{336,337}.

Pero aunque la biopsia hepática muestra grandes ventajas en el diagnóstico de la EHGNA también presenta ciertos inconvenientes. Algunos estudios han determinado que puede presentar ciertas deficiencias en el diagnóstico de la cirrosis³³⁸ pudiendo llegar a un error de muestreo de un 30%³³⁹; cuando se realiza una biopsia hepática, se analiza una pequeña parte del hígado, correspondiente a 1/50.000 de su masa total³⁴⁰. Esto puede llevar a errores en su diagnóstico, ya que la EHGNA no se distribuye de manera uniforme por todo el hígado, existiendo distintos grados de EHGNA en los que esté más presente, como la esteatosis hepática y, especialmente el balonamiento hepatocelular, por lo que la validez de la biopsia hepática podría estar limitada en estas circunstancias³³⁹.

Otro de los inconvenientes que presenta la biopsia hepática es que es un método invasivo y que puede presentar complicaciones, estimándose una tasa de las mismas en torno al 0,09% - 2,3% de los casos ³⁴⁰. En la literatura científica se encuentran estudios que muestran un mayor porcentaje de complicaciones pudiendo llegar a producirse hasta en un 6,4% de los casos ³⁴¹.

Estas se pueden deber a diversos factores. Por un lado, la experiencia del cirujano y por otro lado, la técnica empleada también es un factor importante; se han obtenido rangos de complicaciones entre un 0,5% y un 2% mediante la cirugía ecoguiada, y entre un 2,2% y un 7% de los casos mediante la “biopsia a ciegas” ³⁴⁰.

La biopsia hepática también asocia mortalidad.

En un estudio en el que se analizaron más de 60.000 biopsias se obtuvo un índice de mortalidad del 0,2% ³⁴² aunque estas tasas pueden variar por diversos motivos y alcanzar en algunos estudios hasta un 1.6% ³⁴¹.

La tasa de mortalidad aumenta con la edad; pacientes entre 18 y 39 años tienen un ratio de mortalidad a los 30 días de 1,7 por cada 1.000 biopsias. Y en pacientes con edades comprendidas entre 60 y 79 años este ratio aumenta hasta 47,4 por cada 1000 biopsias realizadas ³⁴². Por esto se recomienda que la biopsia hepática se realice después de haber efectuado otro tipo de pruebas no invasivas. En la figura 20 se muestra cuando se debe considerar la indicación de realizar una biopsia hepática ³³⁷.

Debido a estos inconvenientes, se hace necesario el desarrollo de otros métodos para diagnosticar los diferentes grados de EHGNA.

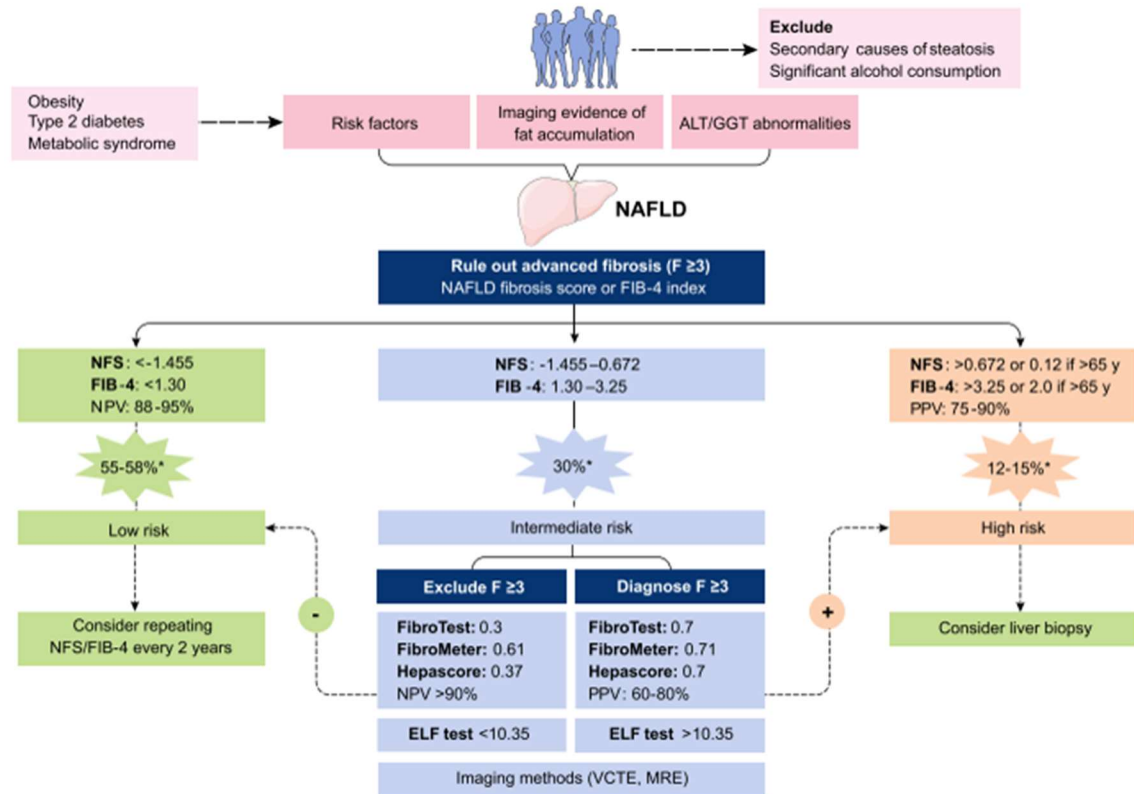


Figura 2016 Recomendaciones para realizar la biopsia hepática ³³⁸. ALT, transaminasa glutámico-oxalacética; GGT, transaminasa glutamicopirúvica; MRE, elastografía de resonancia magnética; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólica; NFS, fibrosis Score; NPV, valor predictivo negativo; PPV, valor predictivo positivo; VCTE, elastografía transitoria controlada por vibración.

3.7.2 Biomarcadores

En los últimos años los biomarcadores han adquirido gran importancia en el diagnóstico de la EHGNA, en su progresión y monitorización.

Éstos presentan diversas ventajas; no son invasivos, por lo que no existe ningún riesgo para el paciente. Y algunos alcanzan gran precisión por lo que pueden ser útiles para distinguir los pacientes con alto riesgo de presentar EHNA y fibrosis avanzada ³³⁷.

Uno de ellos es el ácido hialurónico, que a pesar de que puede mostrar grandes variaciones en un mismo individuo, se asocia a la fibrosis hepática, presentando un área bajo la curva ROC de 0,89³³⁶.

Otros biomarcadores útiles son el antígeno M30 de la citoqueratina-18 y la glutamiltransferasa, que son capaces de distinguir entre EHGNA y EHNA, indicando la presencia de enfermedad hepática cuando presenta valores superiores a 121,6 IU/L, con un área bajo la curva ROC de 0,79 y un valor predictivo positivo de un 96% para antígeno M30 de la citoqueratina-18, y cuando se aprecian valores superiores a 2,6 IU/L, con un área bajo la curva ROC de 0,85 y un valor predictivo positivo de un 84%³⁴³ para glutamiltransferasa.

También se puede determinar la existencia de balonamiento hepatocelular mediante la medición de haptoglobina, con un área bajo la curva ROC de 0,72³³⁶.

Otros biomarcadores capaces de detectar EHNA son marcadores inflamatorios, adipocitocinas y hormonas. La citocina proinflamatoria CXCL10 muestra cierta precisión para el cálculo de esteatosis simple, con un área bajo la curva ROC de 0,68³⁴³. Los niveles de adiponectina son más reducidos en pacientes con EHNA, y se pueden asociar a su diagnóstico, con un área bajo la curva ROC de 0,71³⁴³.

Las combinaciones de diversas variables, como citoqueratina-18, alanina aminotransferasa, plaquetas y triglicéridos han mostrado una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86%, con un valor predictivo positivo del 89%³³⁷.

Para detectar la fibrosis también existen biomarcadores que han mostrado ser especialmente eficaces, como la proteína C3, cuyos niveles superiores a 1,637 predicen la fibrosis con un área bajo la curva ROC de 0,91. Y el péptido aminoterminal de

procolágeno tipo III, que con un área bajo la curva ROC de 0,84 y un punto de corte de 11 ng/ml predice la fibrosis con un 100% de valor predictivo positivo.

Por último, se ha mencionado el ratio alanina aminotransferasa / aspartato aminotransferasa, que muestra un área bajo la curva ROC (0,83 – 0,90), indicando la presencia de fibrosis cuando este ratio es superior a 0,8 ³³⁷.

3.7.3 Panel de biomarcadores

3.7.3.1 Panel de biomarcadores para la EHGNA

El Índice de Hígado Graso es un panel de biomarcadores que valora la EHGNA, aunque no distingue entre el grado de la misma. Dicho panel de biomarcadores indica la presencia o no de EHGNA mediante una puntuación que varía entre 0 y 100 puntos, la cual se obtiene mediante los valores de triglicéridos, circunferencia de cintura, IMC y gamma-glutamil transferasa. Una puntuación inferior a 30 indica que no existe EHGNA, mientras que una puntuación superior a 60 indica la presencia de la EHGNA ³⁴⁴.

El “SteatoTest” es otro panel de biomarcadores que se emplea también para valorar la EHGNA. Para este se emplean distintas variables, como el colesterol, la resistencia a la insulina, los triglicéridos, la edad, el sexo y el IMC, siendo capaz de diferenciar los pacientes que presentan más de un 5% de contenido graso en el hígado ³⁴³.

El “Hepatic Steatosis Index” es un panel de biomarcadores empleado para la medición de EHGNA. Este método emplea las enzimas alanina transaminasa (GOT) y aspartato transaminasa (GPT), la presencia de diabetes y el IMC. Este método es válido para valorar la presencia de EHGNA, pero no distingue el grado de la EHGNA y no ha mostrado ser fiable en niños obesos ³⁴³.

3.7.3.2 Panel de biomarcadores para EHNA

Distintos paneles de biomarcadores se han empleado también para evaluar la EHNA. Uno de ellos es el “EHNA Test”, el cual emplea hasta 13 indicadores tanto clínicos (altura, peso corporal, edad y género) como bioquímicos (macroglobulina α_2 , gamma-glutamyl transferasa, colesterol total, triglicéridos, bilirrubina, GOT, GPT, haptoglobina y apolipoproteína A1) ³⁴⁵.

Este panel de biomarcadores presenta un área bajo la curva ROC de 0,79 para la detección de la EHNA ³⁴⁵.

Aunque existen distintos paneles de biomarcadores para determinar la EHNA, como el “EHNA Lip Score”, el “EHNA Met Score” o el “EHNA Clin Score”, recientemente ha surgido una modificación del “EHNA Clin Score”, llamada “EHNA ClinLipMet Score” que parece tener una mayor precisión. Para obtener esta puntuación se deben de calcular los niveles de glutamato, isoleucina, glicina, lisofosfatidilcolina 16:0, fosfoetanolamina 40:6, GOT, insulina en ayunas y el genotipo PNPLA3 ³⁴⁶.

Una puntuación por encima de 0,134 determina la presencia de EHNA, con un área bajo la curva ROC de 0,87, una sensibilidad de un 85,5%, una especificidad de 72,1% y un valor predictivo negativo de 94.8.

De todos los “scores” nombrados previamente, este ha sido el que ha obtenido una mayor área bajo la curva ROC (0,87), frente a valores de 0,78 del “EHNA Lip Score”, de 0,79 del “EHNA Met Score” y de 0,79 del “EHNA Clin Score”³⁴⁶.

3.7.3.3 Panel de biomarcadores para detectar la fibrosis

El “*EHGNA Fibrosis Score*” ha sido validado por diversos autores mostrando un área bajo la curva de 0,85. Este *score* emplea las siguientes variables: Proporción GOT / GPT, plaquetas, glucosa o diabetes en ayunas, albúmina, edad e IMC. Cuando existe un valor inferior a - 1,455 no existe la presencia de fibrosis avanzada, mientras que unos valores superiores a 0,675 indican que se padece de fibrosis avanzada ³⁴⁷.

Otro test que se utiliza con frecuencia es el “FIB-4”. Este usa la edad, los valores de GOT, GPT y plaquetas, y diversos estudios han mostrado un área bajo la curva ROC de entre 0,85 – 0,87 para la detección de fibrosis avanzada ³³⁶, existiendo esta cuando se obtiene una puntuación superior a 1,3 ³⁴³. Este método presenta las ventajas de que es económico y sencillo, pero no permite distinguir entre esteatosis simple y EHNA, y puede llevar a error en individuos jóvenes ³³⁶.

Otros paneles de biomarcadores para detectar la fibrosis, aunque son algo más complejos que los descritos anteriormente, son el “FibroTest” y el “*European Liver Fibrosis*”. El primero es capaz de detectar la fibrosis analizando 5 parámetros: edad, sexo, bilirrubina, gamma-glutamyl transferasa, apolipoproteína A1, haptoglobina y α 2-macroglobulina. Este presenta un área bajo la curva ROC de 0,84 para detectar la fibrosis avanzada, pero no es fiable en presencia de inflamación aguda, Síndrome de Gilbert o colestasis, y no puede diferenciar entre distintos grados de fibrosis ³³⁶.

El “*European Liver Fibrosis*” tiene una gran ventaja, siendo capaz de diferenciar entre distintos grados de fibrosis, con un área bajo la curva ROC de 0,98 para la fibrosis avanzada, y de 0,93 para la fibrosis moderada. Además, este test presenta una gran sensibilidad y especificidad ³³⁶. Para realizarlo se necesitan obtener los niveles de ácido

hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 y péptido aminoterminal de procolágeno III³⁴⁷.

Por último, el “HepaScore” además de determinar si existe fibrosis, determina la presencia de cirrosis, con un área bajo la curva ROC de 0,90³³⁶.

3.7.4 Ecografía

La ecografía es un método de diagnóstico por imagen que se puede emplear con cierta facilidad y que se presenta como una alternativa relativamente económica³³⁶, por lo que suele ser una de las primeras técnicas empleadas para determinar la existencia de la EHGNA³⁴³.

En pacientes con esteatosis hepática, el hígado presenta mayor ecogenicidad que el bazo o la corteza renal. Diversos estudios han mostrado un rango de sensibilidad mediante este método entre un 60 - 94% y un rango de especificidad entre un 84 - 95%³⁴⁸. No obstante, en un metaanálisis en el que se incluyeron aproximadamente 4.700 pacientes, se concluye que la ecografía presenta una sensibilidad de un 84,8% y una especificidad de un 93,6% para diagnosticar el hígado graso moderado y severo³⁴⁹.

Además esta técnica también se ha mostrado adecuada para detectar la fibrosis leve y moderada con un área bajo la curva ROC de entre 0,86 y 0,94 y para determinar la fibrosis avanzada valores entre 0,90 y 0,98³³⁶.

Sin embargo, plantea ciertos inconvenientes. Presenta dificultades en determinar la EHGNA cuando existe obesidad, concretamente en obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$). Y la sensibilidad de la prueba disminuye en gran medida cuando la grasa hepática es inferior a un 30%³³⁶.

3.7.5 Resonancia magnética

La imagen de resonancia magnética es un método no invasivo que permite detectar la esteatosis en base a diferencias en la intensidad de la señal ³⁴³.

Presenta las ventajas de poder evaluar el hígado entero y de gran precisión para detectar la esteatosis simple ³³⁶. De hecho, este método presenta un área bajo la curva ROC de 0,99 y una sensibilidad y especificidad para detectar cualquier tipo de esteatosis de un 96% y un 100% respectivamente ³⁴³.

También presenta una baja variabilidad de muestreo y se puede emplear en pacientes obesos.

Sin embargo, también presenta ciertos inconvenientes, ya que no puede establecer el grado de fibrosis ni determinar la existencia de esteatohepatitis ³³⁶. Por otro lado, este método no se suele emplear en el ámbito de la investigación, posiblemente debido a que es un método caro y que requiere de un largo tiempo para su obtención ³⁴⁸.

La elastografía por resonancia magnética evalúa la EHGNA midiendo la rigidez hepática por el método de contraste de fase modificado.

Como ventajas muestra una gran precisión para detectar la fibrosis siendo válido en sujetos obesos y pudiendo además medir el hígado entero ³³⁶. Este método tiene un área bajo la curva ROC de 0,87 para detectar la fibrosis avanzada, de 0,90 para la fibrosis moderada, y de 0,91 para la cirrosis ³⁴³.

Sin embargo, aunque es una herramienta de gran eficacia para detectar la fibrosis, es un método caro, el cual requiere de un excesivo tiempo para su realización ^{336,343}.

3.7.6 Parámetro de atenuación controlada

El parámetro de atenuación controlada es un método basado en la cantidad de ultrasonido inducido por elastografía transitoria controlada por vibración ³⁴⁸.

Para realizar esta medición se emplea un Fibroscan que proporciona un resultado de 100-400 dB/m ³⁴³, siendo útil para detectar la esteatosis y el grado de la misma, con un punto de corte de 248 dB/m, obteniendo un área bajo la curva ROC DE 0,82, una sensibilidad de un 69% y una especificidad de un 82% ³⁵⁰.

Esta técnica presenta ciertas ventajas, como poder obtener resultados de manera rápida y no invasiva. Y tiene ciertos inconvenientes, ya que presenta un gran porcentaje de error en obesos ³⁴³, además de no ser una herramienta adecuada para detectar fibrosis ³⁴⁸.

3.7.7 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada se emplea para determinar la EHGNA por medio de la atenuación hepática ³⁴⁸, tomando como referencia que la atenuación hepática se correlaciona negativamente con la grasa hepática ³⁴³.

Un hígado sano presenta una atenuación de 50-65 HU, mientras que en un hígado graso esta atenuación puede disminuir hasta 40 HU ³⁴³. Este tipo de medida se puede emplear para diagnosticar altos grados de esteatosis hepática (>30%; esteatosis moderada y severa), con un área bajo la curva ROC de 0,99 y una sensibilidad del 100%, mientras que muestra una especificidad de un 82%.

Su aplicación es muy sencilla y permite el diagnóstico del hígado entero, además de no ser un método invasivo ³³⁶.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- 1) Tras la gastrectomía vertical se produce una mejoría de la esteatosis hepática con disminución de los lípidos intrahepatocitarios.
- 2) La cuantificación de lípidos intrahepatocitarios mediante espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se correlaciona con los hallazgos ecográficos y obtenidos mediante tomografía computarizada (TCMD).
- 3) La cuantificación de los lípidos intrahepatocitarios se asocia con los niveles séricos de transaminasas.

III. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS

- 1)** Determinar la incidencia de esteatosis hepática y su grado de forma preoperatoria y postoperatoria.
- 2)** Comparar el rendimiento diagnóstico de ecografía, tomografía computarizada y espectroscopia por resonancia magnética en la valoración de esteatosis hepática en pacientes obesos mórbidos sometidos a gastrectomía vertical como procedimiento bariátrico.
- 3)** Correlacionar el grado de esteatosis hepática con los niveles séricos de transaminasas.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional prospectivo de todos los pacientes diagnosticados de OM y sometidos a una gastrectomía vertical laparoscópica como tratamiento para la OM en el Hospital General Universitario de Elche durante el período comprendido entre Marzo de 2013 y Julio de 2014.

1.1 Sujetos a estudio

1.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con un IMC superior a 40 Kg·m².
- Pacientes con un IMC superior a 35 Kg·m², que presentan alguna de las siguientes comorbilidades asociadas a la obesidad:
 - 1) Diabetes mellitus tipo II.
 - 2) Hipertensión.
 - 3) Hipercolesterolemia; definido como un nivel de colesterol total superior a 200 mg/dl o de colesterol LDL superior a 130 mg/dl.
 - 4) Hipertrigliceridemia; definida como unos valores de triglicéridos plasmáticos superiores a 150mg/dl.
 - 5) Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
 - 6) Problemas en el aparato locomotor, provocados por el exceso de peso.
- Pacientes sometidos a gastrectomía vertical como procedimiento bariátrico primario.

- OM mantenida durante al menos 3 años.
- Fracasos de otros tratamientos (dietético o farmacológico).
- Seguridad en la cooperación del paciente a largo plazo.
- Firmar el Consentimiento Informado para la intervención
- Firmar un Consentimiento Informado de aceptación de participación en el estudio.
- Información clínica completa.

1.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a otras técnicas de cirugía bariátrica.
- Pacientes con diagnóstico previo a la intervención de cualquier tipo de patología hepática.
- Ausencia de seguimiento postoperatorio.
- Presencia de marcapasos, clips, válvulas aórticas o cualquier implante metálico no compatible con RM.
- Claustrofobia.
- Enfermedad por reflujo GE, demostrada mediante pH-metría de 24 horas.
- Enfermedad infecciosa o neoplásica activa.
- Riesgo quirúrgico inaceptable.
- Etilismo o adicción a tóxicos.
- Enfermedad endocrinológica no tratada causante de obesidad.
- Enfermedad psiquiátrica grave.
- No cumplir alguno de los criterios de inclusión.

1.2 Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue de 23 individuos.

1.3 Fuente de datos

El estudio fue realizado en el Hospital General Universitario de Elche, utilizando como fuentes de datos para los pacientes los historiales clínicos obtenidos mediante el programa Abucasis.

1.4 Cálculo de los índices

1.4.1 Índice de masa corporal

El IMC se obtuvo dividiendo el peso total del paciente en kilogramos entre la altura al cuadrado en metros: peso total (kg) / altura al cuadrado (m²).

1.4.2 Peso ideal

El peso ideal se refiere al peso que debería de tener el paciente si presentara un IMC de 25 Kg·m². Este peso se calcula de la siguiente manera: 25 (Kg·m²) x altura al cuadrado (m²).

1.4.3 Exceso de peso

El exceso de peso se determina restando el peso actual al peso ideal del paciente: peso actual (Kg) – peso ideal (Kg).

1.4.4 Porcentaje de exceso de peso perdido

Es una medida que se emplea en pacientes bariátricos para determinar si la pérdida de peso tras la cirugía es exitosa, siendo así cuando esta cifra alcanza el 50% del exceso de peso perdido. Para calcular este porcentaje se emplea la siguiente fórmula:
$$\frac{\text{peso inicial (Kg)} - \text{peso actual (Kg)}}{\text{exceso de peso (Kg)}} \times 100.$$

1.5 Variables

Las variables se recogieron siguiendo un protocolo y posteriormente se concretaron y redujeron, según el perfil del estudio.

Las variables analizadas se van a exponer a continuación.

1.5.1 Variables preoperatorias

➤ **Variables demográficas:**

1. Edad
2. Sexo

➤ **Antecedentes personales:**

1. DM tipo 2
2. Hipertensión
3. Hipercolesterolemia
4. Hipertrigliceridemia
5. Síndrome de apnea obstructiva del sueño
6. Dolores osteoarticulares (Osteoartritis)
7. Tratamientos farmacológicos
8. Otros

➤ **Estilo de vida:**

1. Hábitos de comida (“Gran comedor”, “Picoteador”)
2. Toma de refrescos y dulces
3. Ejercicio físico

➤ **Evolución de la obesidad:**

1. Tiempo de evolución desde que comenzó a ganar peso
2. Dietas previas
3. Tratamiento farmacológico para perder peso (Orlistat, Sibutramina,...)

➤ **Hallazgos exploratorios:**

1. Peso
2. Altura
3. IMC
4. Exceso de peso

➤ **Variables ecográficas:**

1. Grado de esteatosis hepática

➤ **Variables determinadas mediante Tomografía Computarizada:**

1. Volumen hepático
2. Volumen esplénico
3. UH hígado
4. UH bazo
5. UH riñón derecho
6. Gradación cualitativa (5 grados, en función de la alteración de los vasos sanguíneos)

➤ **Variables determinadas mediante espectroscopia por RM:**

1. Porcentaje de lípidos intrahepatocitarios
2. Intensidad de señal del hígado en las secuencias “Fase” y “Fuera de fase”
3. Volumen hepático

➤ **Datos analíticos:**

1. Glucosa
2. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
3. HDL-colesterol
4. LDL-colesterol
5. Colesterol total
6. Triglicéridos
7. Vitamina D
8. Dímero D
9. PCR
10. GOT
11. GPT

1.5.2 Intervención quirúrgica

- Técnica quirúrgica
- Complicaciones postoperatorias
- Estancia hospitalaria

1.5.3 Variables a los 6 meses postoperatorios

➤ **Hallazgos exploratorios:**

1. Peso
2. IMC
3. Porcentaje de exceso de peso perdido

➤ **Variables ecográficas:**

1. Grado de esteatosis hepática

➤ **Variables determinadas mediante Tomografía Computarizada:**

1. Volumen hepático
2. Volumen esplénico
3. UH hígado
4. UH bazo
5. UH riñón derecho
6. Gradación cualitativa (5 grados, en función alt. de vasos sanguíneos)

➤ **Variables determinadas mediante espectroscopia por RM:**

1. Porcentaje de lípidos intrahepatocitarios
2. Intensidad de señal del hígado en secuencias “Fase” y “Fuera de fase”
3. Volumen hepático

➤ **Datos analíticos:**

1. Glucosa
2. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
3. HDL-colesterol
4. LDL-colesterol
5. Colesterol total
6. Triglicéridos
7. Vitamina D
8. Dímero D
9. PCR
10. GOT
11. GPT

1.6 Evaluación preoperatoria del paciente por el equipo multidisciplinar

Los pacientes candidatos fueron evaluados conjuntamente por el Equipo Multidisciplinar de Obesidad Mórbida del Hospital General Universitario de Elche, integrado por cirujanos bariátricos, endocrinólogos, nutricionistas, endoscopistas, radiólogos, cardiólogos, neumólogos, anestesistas, psiquiatras, psicólogos y enfermeras especializadas.

La valoración preoperatoria incluía la realización de ecografía abdominal, endoscopia digestiva alta, ecocardiograma, pruebas de función respiratoria y evaluación analítica del estado nutricional.

Psiquiatras y psicólogos del Equipo Multidisciplinar, especializados en OM y trastornos de la alimentación, realizaron entrevistas y encuestas para valorar la implicación del paciente en seguir una dieta adecuada tras la intervención.

La nutricionista estableció una dieta equilibrada de 1200Kcal/día, que debían seguir antes de la intervención, la misma con la que deberían continuar tras la cirugía.

Una pérdida de peso de al menos un 5% del exceso de peso que presentaba el paciente en su primera visita en máximo dos meses, se consideró una condición indispensable que debían cumplir para ser incluidos en el programa de cirugía bariátrica. Esta pérdida de peso fue evaluada en la segunda visita de los pacientes a Consultas Externas de Cirugía Bariátrica.

Aquellos pacientes que presentaban signos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitación,...) o los que mostraban signos de esofagitis en la endoscopia digestiva alta, fueron sometidos a pH-metría durante 24 horas.

Los pacientes que presentaron en la pH-metría valores de pH inferior a 4 durante más del 4,5% del tiempo estudiado o que presentaban un índice de DeMeester superior a 14,72 fueron considerados no aptos para ser sometidos a una técnica restrictiva y en ellos se realizó un Bypass Gástrico en Y de Roux

1.7 Técnica quirúrgica

Se realizó una gastrectomía vertical laparoscópica en todos los pacientes.

Se introduce un trócar óptico de 12 mm en línea media a 15 cm de la apófisis xifoides. Una vez introducido, se realiza neumoperitoneo a 12 mmHg y se introducen el resto de puertos bajo visión directa:

- Subxifoideo (5 mm)
- Flanco izquierdo línea medioclavicular (12 mm)
- Flanco derecho línea medioclavicular (12 mm)
- Hipocondrio izquierdo línea axilar anterior (5 mm)



Figura 2117 Colocación de los trócares para la realización de la gastrectomía vertical

Comienza la intervención con la sección mediante bisturí armónico de los vasos cortos de la curvatura mayor gástrica desde la *incisura angularis* (3-4 cm. proximal al píloro) hasta el ángulo de His, accediendo a la cara posterior gástrica y transcavidad de los epiplones. A continuación, el anestésista coloca por la boca una sonda Foucher de 40F, que se introduce hasta el píloro.

La sonda se acomoda sobre la curvatura menor y se comienza la sección gástrica ajustada a dicha sonda desde 3-4 cm proximal al píloro hasta el ángulo de His, mediante grapadora mecánica (Echelon Flex® de Ethicon Endosurgery, Inc), invaginando posteriormente la línea de grapas mediante sutura continua con monofilamento no reabsorbible 2/0.

La parte reseca del estómago es extraída por uno de los trócares de 12 mm tras ligera ampliación de la incisión de la piel y dilatación digital del orificio en la aponeurosis.

Tras comprobar la estanqueidad del tubo gástrico mediante administración de azul de metileno a través de sonda nasogástrica, se deja un drenaje tipo Jackson-Pratt a lo largo de toda la línea de sutura.

Los pacientes comienzan a ingerir líquidos a las 24 horas de la intervención, tras nueva administración de azul de metileno vía oral y comprobar que no se extravasa el contraste. En el segundo día postoperatorio se comienza con dieta líquida consistente en batidos hipocalóricos hiperprotéicos (Vegestart® de Vegenat®) hasta conseguir una ingesta de 3-4 batidos y alta hospitalaria posterior.

Los pacientes son dados de alta con una dieta líquida basada en 3-4 batidos Vegestart® diarios durante 15 días. Transcurrido ese tiempo se pueden añadir a la dieta caldos desgrasados y yogures desnatados hasta cumplir 1 mes tras la intervención.

Después los pacientes deben continuar con una dieta de 1200 Kcal/día prescrita por el endocrinólogo.

Todo este proceso se realiza bajo supervisión estrecha de la nutricionista y el cirujano bariátrico.

1.8 Seguimiento

Los pacientes son seguidos de forma ambulatoria por el cirujano bariátrico y el endocrinólogo al mes, a los 3 meses y a los 6 meses postoperatorios.

Los pacientes son controlados regularmente por la nutricionista, evaluando la adhesión a la dieta y la eventual aparición de complicaciones.

Se va ajustando el tratamiento farmacológico hipoglucemiante, antihipertensivo e hipolipemiante en función de los requerimientos del paciente.

Se recomienda la realización de ejercicio moderado (caminar, natación,..) al menos durante 1 hora al día.

El compromiso de los pacientes a realizar ejercicio físico y con la dieta, así como la situación emocional tras la intervención es evaluada por los psicólogos y psiquiatras de la Unidad Multidisciplinar.

1.9 Remisión de las comorbilidades

La remisión de la DM 2 se definió como niveles plasmáticos de glucosa menores de 100 mg/dl y HbA1c menor de 6% en ausencia de tratamiento hipoglucemiante. La resolución de la HTA se definió como niveles de presión sanguínea por debajo de 135/85 mmHg en ausencia de tratamiento farmacológico. La remisión de la dislipemia se definió como niveles plasmáticos de LDL-colesterol inferiores a 130 mg/dl, colesterol total inferiores a 200 mg/dl, triglicéridos inferiores a 150mg/dl y HDL-colesterol superiores a 40mg/dl, en ausencia de tratamiento hipolipemiante.

1.10 Estudio ecográfico

- Estudio preoperatorio: Dentro de las pruebas complementarias que se realizan de forma rutinaria a los pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica se incluye la ecografía abdominal, que abarca un estudio detallado de la morfología hepática, haciendo hincapié en la presencia y grado de esteatosis, analizando el aumento de ecogenicidad, la atenuación del sonido y la alteración de los vasos. También se evaluará la presencia de fibrosis o signos de cirrosis hepática.
- Estudio a los 6 meses de la operación: Se repetirá el estudio realizado preoperatoriamente, analizando los mismos parámetros. Su interés es observar cambios precoces en la morfología hepática, antes de que se produzca una pérdida de peso sustancial.

Ambos registros se realizaron mediante ecógrafo Toshiba Xario.

1.10.1 Gradación cualitativa de esteatosis hepática mediante ecografía

A continuación, se va a presentar la escala de gradación de la esteatosis hepática obtenida mediante esta técnica:

- **0 (ausencia de esteatosis):** Ecogenicidad normal del parénquima hepático. Visualización normal de los vasos sanguíneos intrahepáticos y del diafragma.
- **1 (esteatosis leve):** Leve incremento de la ecogenicidad del parénquima hepático. Visualización normal del diafragma y de los vasos sanguíneos intrahepáticos.
- **2 (esteatosis moderada):** Marcado incremento de la ecogenicidad del parénquima hepático. Leve dificultad para visualizar el diafragma y los vasos intrahepáticos.

- **3 (esteatosis severa):** Severo incremento de la ecogenicidad del parénquima hepático, con pobre o sin visualización del diafragma, de los vasos intrahepáticos, y de segmentos posteriores del lóbulo hepático derecho.

1.10.2 Índice hepato-renal computarizado (IHRC)

Con el paciente en decúbito lateral izquierdo y en apnea, a nivel de la línea axilar anterior con abordaje subcostal, congelando la imagen cuando la visualización del hígado y del riñón (plano hepato-renal) es claro.

En la estación habitual de trabajo se realiza un ROI circular en el parénquima hepático y otro en el riñón derecho.

1.11 Estudio mediante Tomografía Computarizada

Se realizan también dos registros, uno antes de la intervención y otro a los 6 meses de la misma. Ambos registros se efectúan mediante el aparato de Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) Toshiba Aquilion 16 detectores, obteniéndose las siguientes variables:

- Densidad hepática global.
- Gradación cualitativa (5 grados)
- Ratio atenuación hepática / atenuación esplénica
- Diferencia atenuación hepática – atenuación esplénica.
- Volumen hepático.
- Volumen esplénico.

1.12 Resonancia magnética

Todos los estudios fueron realizados en el mismo equipo localizado en la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital Universitario de Elche. El equipo empleado fue un escáner de 1.5T Philips Intera (Philips, The Netherlands) con una antena SENSE body.

La elección de las secuencias se realizó teniendo en cuenta la obtención de una vista tridimensional del hígado al completo de manera rápida (secuencias SSh en los tres planos) para la posterior colocación del vóxel en el estudio de Espectroscopia. Las secuencias Fase y Fuera de fase se emplearon para calcular el decaimiento de la señal que es proporcional al contenido de lípidos intrahepatocitarios y se complementó con una secuencia dinámica para la realización del estudio volumétrico.

Para la realización del estudio de Espectroscopia se empleó la técnica de volumen único con un tamaño promedio de muestreo por vóxel de 27 ml (30×30×30 mm aprox.). Con secuencia PRESS, tiempo de eco 40 ms, 2000 ms de tiempo de repetición y 64 scans. Se realizaron medidas en ambos lóbulos hepáticos (derecho e izquierdo) con el fin de obtener un valor promedio y evitar el error de muestreo en el caso de que la distribución lipídica fuese heterogénea.

Los resultados obtenidos se analizaron con el software de investigación jMRUI disponible a través de http://www.mrui.uab.es/mrui/mrui_Overview.shtml. El análisis consistió en la integración de las señales obtenidas de agua y lípidos intrahepatocitarios (cálculo del área bajo la curva) mediante el método AMARES implementado en el software. El cálculo de la concentración del contenido de lípidos se realizó empleando la siguiente fórmula:

$$\%Lípidos = (A_{lip} / (A_{lip} + A_{H2O})) * 100$$

El estudio de RM anatómico consiste en el empleo de una secuencia eco de gradiente fase y fuera de fase en orientación axial. Se extraen de estas secuencias el valor píxel promedio de ambas secuencias correspondiente con las regiones de muestreo de la ERM. Los valores se aplican a la siguiente fórmula para calcular la pérdida de señal (proporcional al contenido de lípidos intrahepatocitarios).

$$IG=(I_f-I_{ff})/I_f$$

Donde IG es la variación de señal, I_f es el valor de píxel medio obtenido en la secuencia en fase e I_{ff} es el valor de píxel medio obtenido en la secuencia fuera de fase.

El cálculo del volumen hepático se realizó mediante segmentación manual a partir de la secuencia volumétrica e-thrive en la consola de postproceso radiológica (Extended MR Workspace 2.6.3.2, Philips, The Netherlands).

1.13 Aspectos éticos y legales

El diseño del presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Elche.

1.14 Análisis estadístico

1.14.1 Estadística descriptiva

El análisis estadístico se realizó mediante la versión 22.0 del paquete estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por media, desviación típica e intervalo de valores. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de centralización. Las variables discretas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje.

Para evaluar si una variable seguía una distribución normal, se comprobó que presentaba una curva equivalente a la campana de Gauss y se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff ($p > 0,05$).

Se acompañan de un Gráfico de Cajas (Box-Plot) en el cual se muestran los valores límites, una línea negra que corresponde a la mediana, y la caja que representa el rango intercuartil. Si hay valores atípicos se muestran como un círculo. Si hay valores extremos se representan con un asterisco.

Este gráfico permite comprobar de un modo visual la distribución de la variable con respecto a la curva normal: si la caja está centrada entre los límites y la mediana está centrada en la caja, la variable sigue una distribución normal (en tal caso, las medidas a considerar son la media \pm desviación estándar); si la caja está muy escorada hacia alguno de los límites y la mediana está a su vez muy escorada dentro de la caja, la variable será claramente no normal (en tal caso, las medidas a considerar son la mediana y el rango simple).

1.14.2 Estadística analítica

Para el estudio analítico de las variables se utilizó:

- Comparación entre variables cualitativas: En el caso de comparar dos variables discretas, se utilizó el test de Chi-Cuadrado. Cuando el valor esperado era menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, fue necesario utilizar el test exacto de Fisher. La magnitud de la asociación se estimó mediante la *Odds Ratio*.
- Comparación de 2 medias independientes: t de Student (U de Mann Whitney en variables no paramétricas)

- Comparación de 3 variables independientes: ANOVA (Kruskal-Wallis en variables no paramétricas)
- Comparación de variables pareadas: t de Student y ANOVA para variables pareadas (Wilcoxon en variables no paramétricas)
- Comparación de 2 variables cuantitativas normales: Método de comparación de Pearson. Cuando alguna de las dos variables, o las dos, no seguían una distribución gaussiana, se utilizó el test de Spearman.

Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$.

V. RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

1.1 Edad y sexo

Los 23 pacientes incluían 21 mujeres (91,3%) y 2 hombres (8,7%) con una edad media de $47,6 \pm 10,6$ años, y un rango entre 27 y 63 años. (Figura 22).

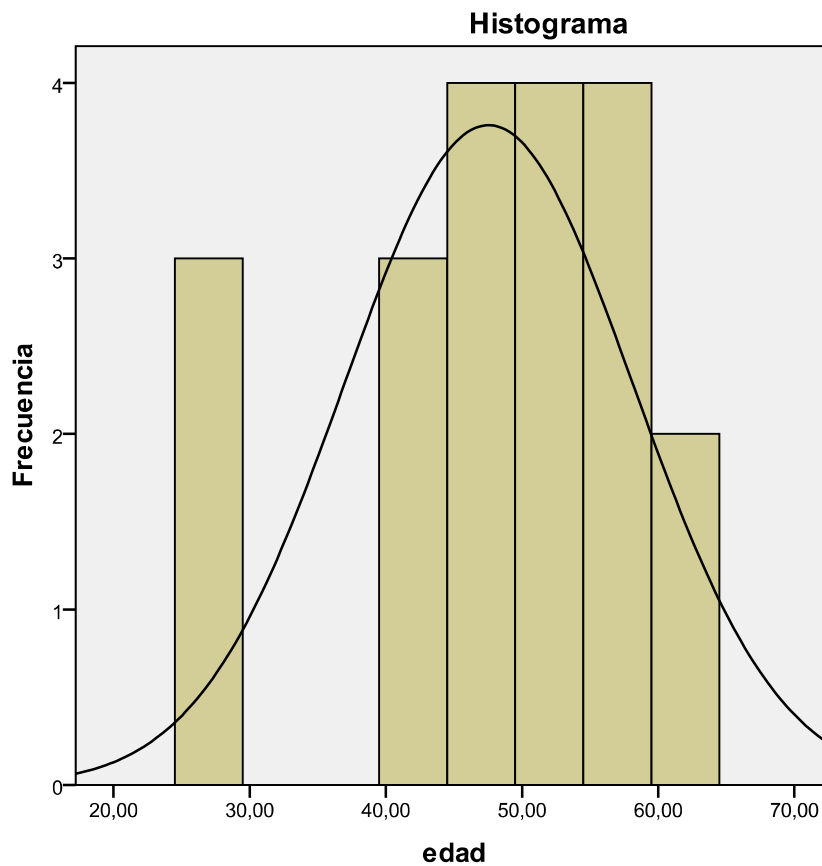


Figura 2218 Edad participantes

1.2 Antecedentes personales

Los antecedentes personales más relevantes se resumen en la tabla 6.

Todos los pacientes con DMT2, hipertensión y dislipidemia se encontraban bajo tratamiento farmacológico.

De los 6 pacientes diabéticos, 4 estaban en tratamiento exclusivamente con Metformina (850mg al día), mientras que los otros 2 requerían Insulina además del antidiabético oral para conseguir un control aceptable de su glucemia.

Todos los pacientes dislipémicos estaban en tratamiento con estatinas y los pacientes hipertensos estaban en tratamiento con Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina (IECA) habiéndose pautado una combinación de IECA e hidroclorotiazida en 5 de ellos.

Los 8 pacientes diagnosticados de apnea obstructiva del sueño precisaban el uso de CPAP (*continuous positive airway pressure*) por las noches.

Tabla 6 Antecedentes personales

Antecedentes personales	N (%)
DMT2	6 (26,1)
Hipercolesterolemia	8 (34,8)
Hipertrigliceridemia	2 (8,7)
Hipertensión	14 (60,9)
Osteoartritis	10 (43,5)
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	8 (34,8)

T2DM, diabetes mellitus tipo II

1.3 Estilo de vida

Todos los pacientes tenían un patrón de alimentación de “grandes comedores”; es decir, se caracterizaban por la ingesta de gran cantidad de alimento durante las comidas.

Ocho pacientes (34,8%%) referían también “picar” alimentos entre horas, fundamentalmente embutidos y frutos secos. Un 30,4% de los pacientes referían gran avidez por la ingesta de dulces.

Y por último, el 39,1% de los pacientes estudiados referían la ingesta de refrescos “light” durante las comidas, con la tranquilidad de afirmar que estas bebidas no les aportaban calorías a su dieta (Tabla 7).

Sólo un 30,4%% de los pacientes realizaban cierta actividad física (caminar 30 minutos) de forma ocasional. El resto reconocían no hacer ningún tipo de ejercicio físico.

Tabla 7 Patrones alimentarios

Patrones alimentarios	N (%)
Gran comedor	23 (100)
Picoteador	8 (34,8)
Comedor de dulces (Goloso)	7 (30,4)
Bebedor de refrescos “light”	9 (39,1)

1.4 Evolución de la obesidad

La mediana de tiempo de evolución de la obesidad fue de 13,5 años con un rango entre 3 y 33 años (Figura 23). Todos los pacientes reconocían haber hecho varias dietas a lo largo de su vida (mediana 3 dietas, intervalo 2 – 10). El 91,3% de los pacientes (21) reconocen haber conseguido una pérdida moderada de peso con el tratamiento dietético (entre 5 y 30 Kg), pero todos refieren haber reganado el peso una vez suspendida la dieta. Dos pacientes (8,7%) reconocen haber seguido varias dietas, pero sin efecto.

Seis pacientes estuvieron en tratamiento previo con Orlistat, consiguiendo cuatro de ellos una pérdida mediana de 15 Kg (rango 8 – 25 Kg), que recuperaron tras suspender el tratamiento. Dos pacientes suspendieron la toma del fármaco por efectos adversos no tolerables (meteorismo y esteatorrea).

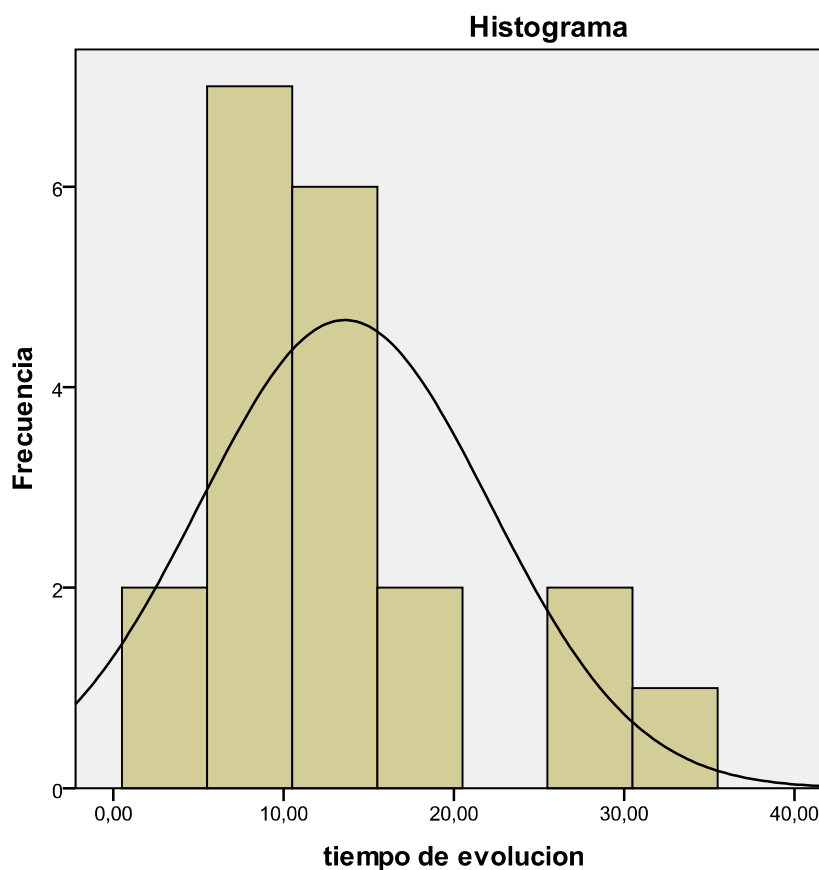


Figura 23 Tiempo de evolución de la obesidad

1.5 Hallazgos exploratorios preoperatorios

Los hallazgos exploratorios más relevantes se resumen en la tabla 8.

Tabla 8 Hallazgos exploratorios preoperatorios

	Media	DT	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	119,9	14,7	101,4	153
Altura	159,9	6,4	141	173
IMC (Kg·m²)	47,6	6,7	38,9	63
Exceso de peso (Kg)	56,1	14,5	36	89

DT, desviación típica; IMC, índice de masa corporal).

1.6 Variables ecográficas preoperatorias

El 73,9% de los pacientes presentaban esteatosis hepática ecográfica. El grado de esteatosis se expone en la Tabla 9.

Tabla 9 Grado de esteatosis evaluado mediante ecografía

	N	%
Ausencia de esteatosis	6	26,1
Grado I	5	21,7
Grado II	6	26,1
Grado III	6	26,1

1.7 Variables preoperatorias determinadas mediante TAC

En las siguientes tablas (tabla 10 y tabla 11) se van a mostrar los resultados de las distintas variables obtenidas de manera preoperatoria mediante TAC.

Tabla 10 Variables determinadas mediante TAC

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Volumen hepático (ml)	1967	541	1270	3770
UH hepáticas	34,6	13	6,4	54,1
Volumen esplénico (ml)	232,6	87,8	102,81	493,76
UH bazo	33,2	2,6	28,4	40,6
UH riñón derecho	16,8	2,4	11	23,1

UH, Unidades Hounsfield

En función de la afectación de los vasos sanguíneos se establece la gradación de la esteatosis hepática mostrada en la tabla 11.

Tabla 11 Gradación cualitativa de la esteatosis hepática en función de la afectación de los vasos sanguíneos mediante TAC

	N	%
Grado I	7	30,4
Grado II	6	26,1
Grado III	4	17,4
Grado IV	3	13
Grado V	3	13

1.8 Variables preoperatorias determinadas mediante espectroscopia por RM

En la tabla 12 se muestran los resultados obtenidos en la resonancia magnética.

Tabla 12 Variables determinadas mediante Espectroscopia por RM

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Volumen hepático (ml)	1999,9	436,2	1331	2574
Lípidos intrahepatocitarios (%)	14,2	15,4	1,7	46,7
Hígado Fase	1319	1961	579	7225
Hígado Fuera de Fase	990	1404	285	5201
Bazo Fase	152,6	68,9	50	226
Bazo Fuera de Fase	108,2	39,2	51	167

En base al porcentaje de lípidos intrahepatocitarios en función de la afectación de los vasos sanguíneos, se establece la gradación de la esteatosis hepática mostrada en la tabla 13.

Tabla 13 Gradación cuantitativa de la esteatosis hepática en base al porcentaje de lípidos intrahepatocitarios mediante Espectroscopia por RM

	%
Ausencia de esteatosis	36,4
Grado I	18,2
Grado II	18,2
Grado III	27,2

1.9 Variables analíticas preoperatorias

En la tabla 14 se pueden observar los resultados de las variables analíticas analizadas para este estudio de manera preoperatoria.

Tabla 14 Resultados analíticos preoperatorios

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Glucosa (mg/dl)	110,45	25,49195	83	204
Triglicéridos (mg/dl)	131,2	63,94784	61	314
Colesterol total (mg/dl)	191,65	29,76801	132	241
GOT (IU/l)	23,35	5,37318	16	35
GPT (IU/l)	29,75	10,46737	16	57
PCR (mg/dl)	14,28	9,8	5	35,4
Colesterol HDL (mg/dl)	47,25	9,5	31	71
Colesterol LDL (mg/dl)	118,2	29,9	65	175
Dímero d (µg/ml)	0,48	0,32	0,19	1,61
HbA1C (IU/l)	5,9	0,97	5,1	8,8
Vitamina D (ng/ml)	18,6	8,5	9,1	43,5

GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; PCR, proteína C-reactiva; HbA1C, hemoglobina glicosilada.

1.9.1 Glucosa

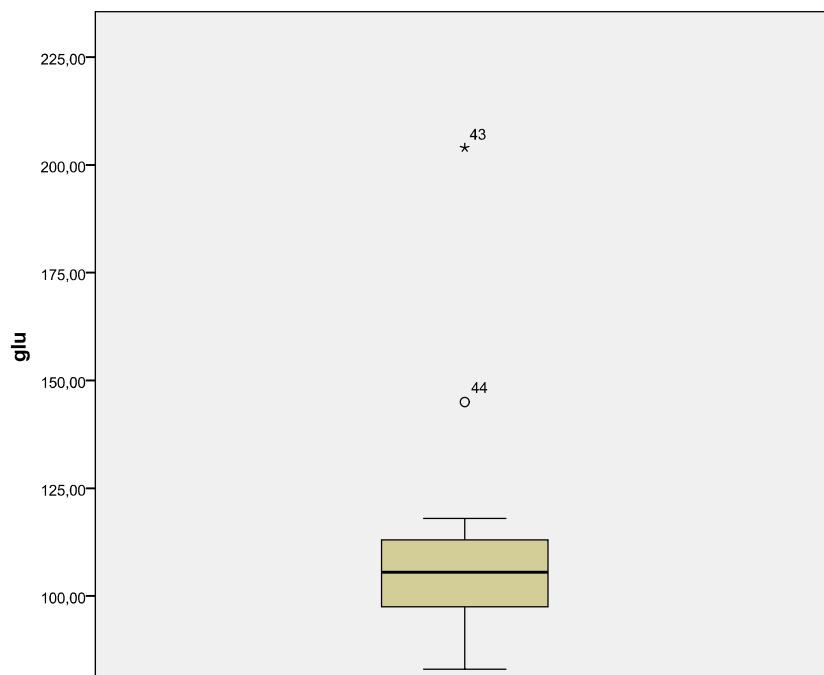


Figura 19 Glucosa

1.9.2 Hemoglobina glicosilada

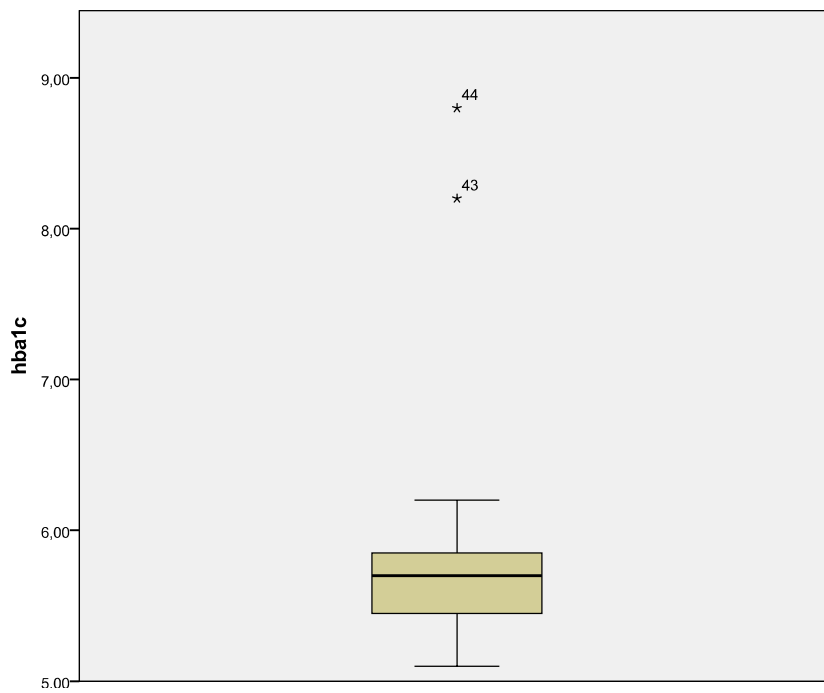


Figura 205 Hemoglobina glicosilada

1.9.3 Colesterol HDL

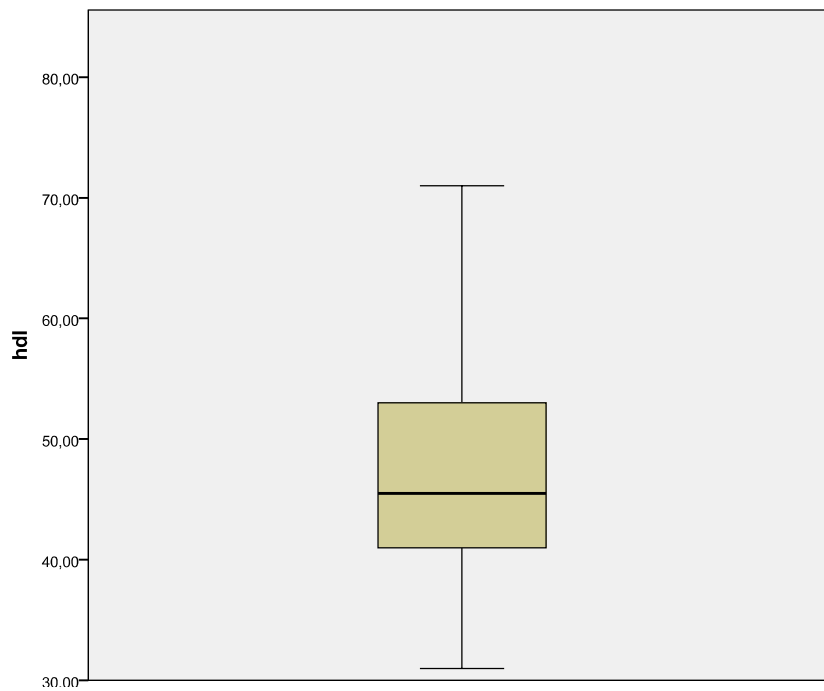


Figura 26 Colesterol HDL

1.9.4 Colesterol LDL

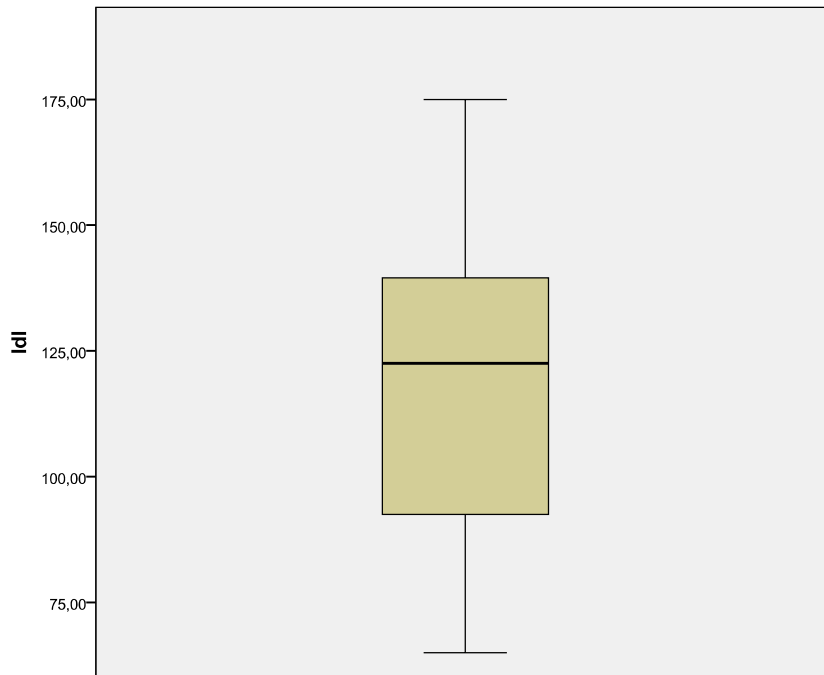


Figura 27 Colesterol LDL

1.9.5 Colesterol total

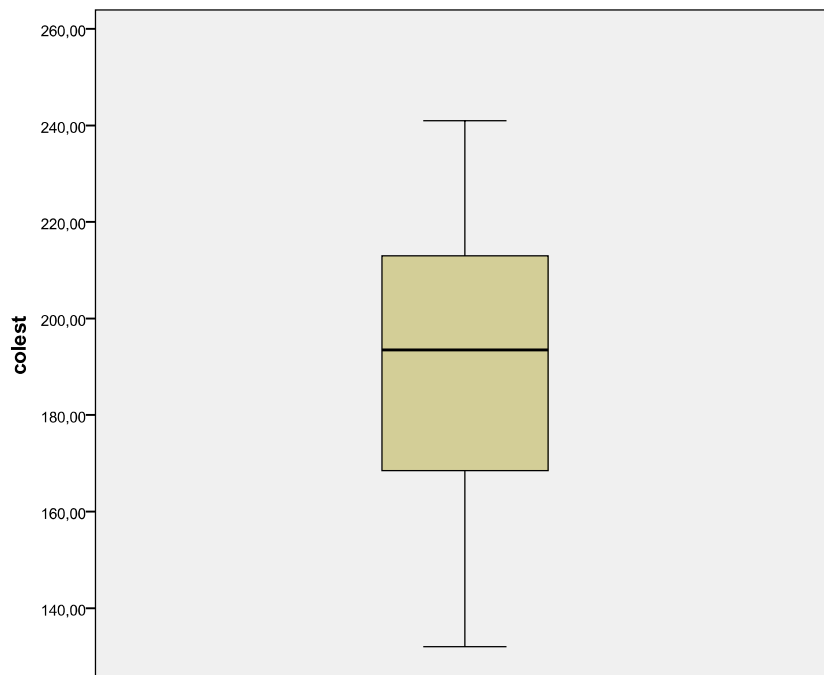


Figura 218 Colesterol total

1.9.6 Triglicéridos

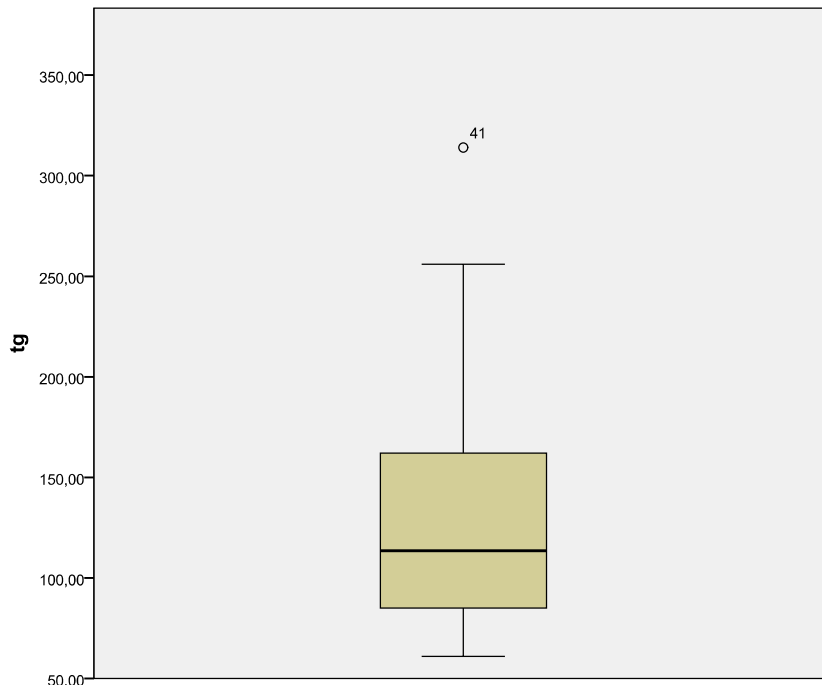


Figura 29 Triglicéridos

1.9.7 Dímero D

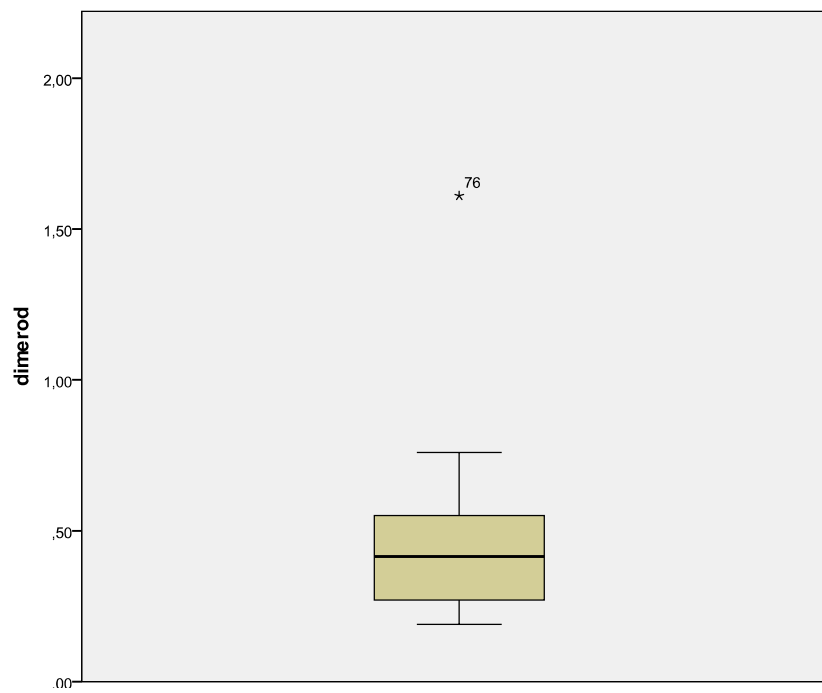


Figura 3022 Dímero D

1.9.8 Proteína C-reactiva

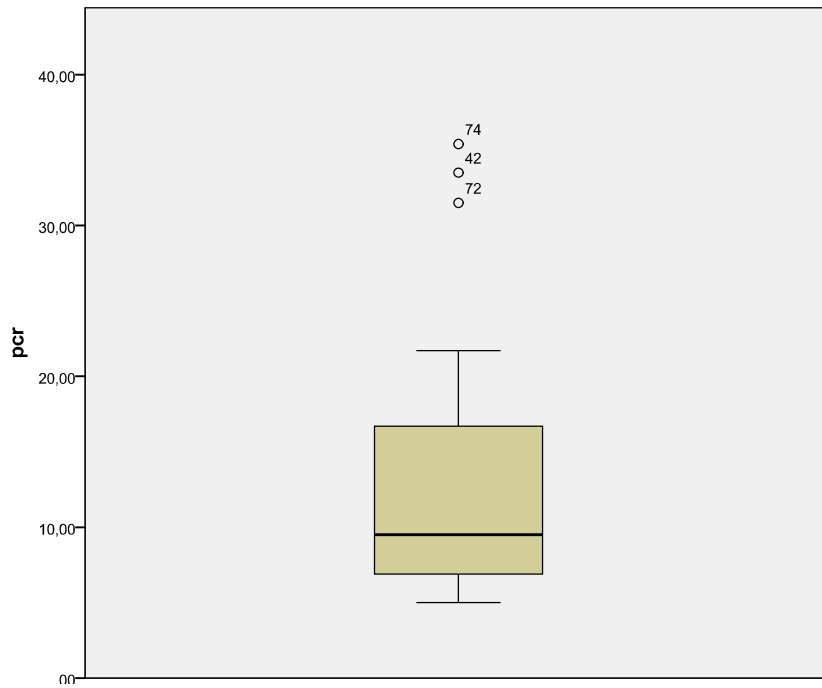


Figura 31 Proteína C-reactiva

1.9.9 Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)

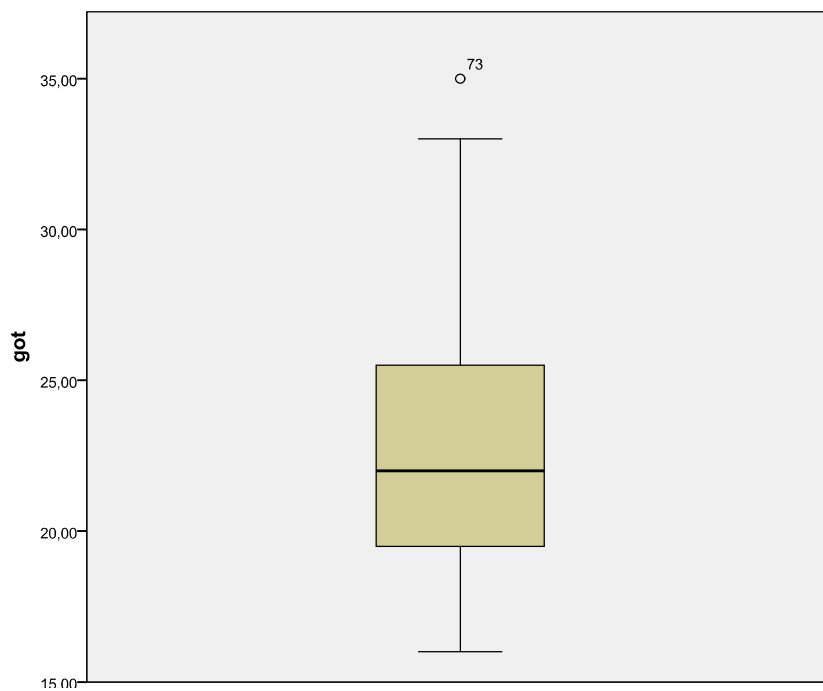


Figura 32 Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)

1.9.10 Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT)

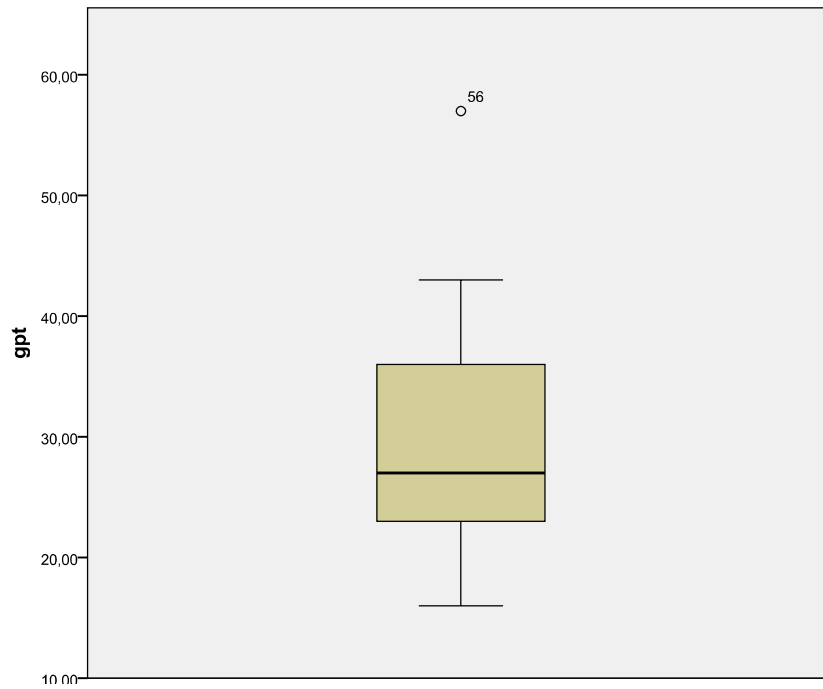


Figura 233 Transaminasa glutamicopirúvica (GPT)

1.9.11 Vitamina D

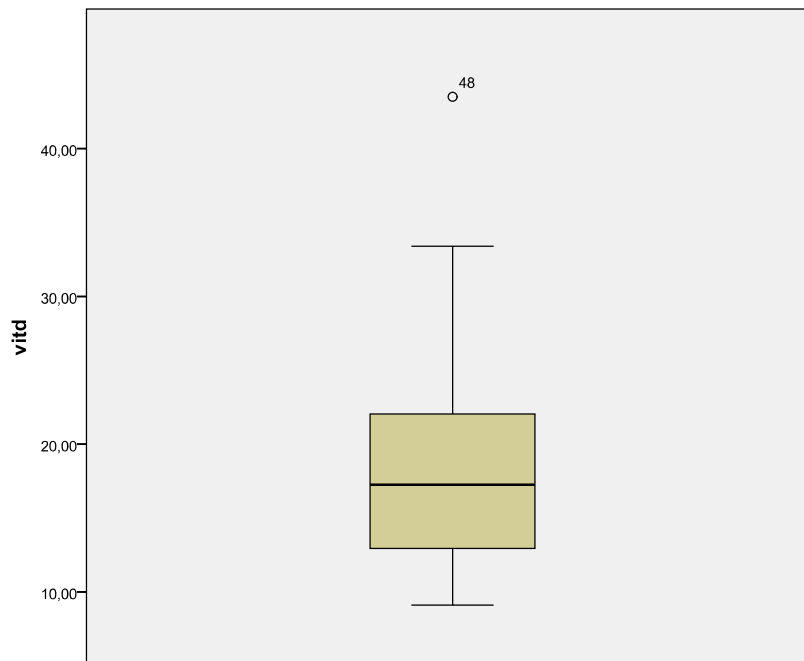


Figura 244 Vitamina D

1.10 Intervención quirúrgica

Se realizó una gastrectomía vertical laparoscópica a todos los pacientes.

Aparecieron complicaciones en 1 paciente (4,2%): una neumonía nosocomial que evolucionó a fracaso respiratorio agudo con fallecimiento posterior.

La mortalidad fue de 1 paciente (4,2%) y la mediana de estancia hospitalaria 3 días (intervalo 3 -10 días).

Una paciente (4,2%) reingresó a los 3 días del alta hospitalaria por intolerancia alimentaria y vómitos. Se realizó una endoscopia digestiva alta y un tránsito esófago-gastro duodenal sin objetivar estenosis a ningún nivel. La paciente mejoró tras la administración de corticoides intravenosos, consiguiendo una tolerancia oral correcta.

1.11 Hallazgos exploratorios a los 6 meses de la cirugía

Los hallazgos exploratorios postoperatorios más relevantes se resumen en la tabla 15.

Tabla 15 Hallazgos exploratorios postoperatorios

	Media	DT	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	82,7	11,4	66,5	101
IMC (Kg·m²)	32,2	5,1	25,6	39,9
PEPP (%)	68,2	18,6	36,7	96,4

DT, desviación típica; IMC, índice de masa corporal; PEPP, porcentaje exceso de peso perdido.

1.12 Variables ecográficas postoperatorias a los 6 meses de la cirugía

El 8,6% de los pacientes presentaban esteatosis hepática ecográfica. El grado de esteatosis se expone en la Tabla 16.

Tabla 16 Grado de esteatosis postoperatoria evaluado mediante ecografía

	N	%
Ausencia de esteatosis	21	91,4
Grado I	1	4,3
Grado II	1	4,3
Grado III	0	0

1.13 Variables postoperatorias determinadas mediante TAC

En las siguientes tablas (tabla 17 y tabla 18) se van a mostrar los resultados de las distintas variables obtenidas de manera preoperatoria mediante TAC.

Tabla 17 Variables postoperatorias determinadas mediante TAC

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Volumen hepático (ml)	1506	238,5	1044	1877
UH hepáticas	61,7	88,2	30,4	456
Volumen esplénico (ml)	209,2	94,9	197	437
UH bazo	31,2	7,2	29	35,9
UH riñón derecho	16,3	2,9	8,7	21,1

UH, Unidades Hounsfield

En función de la afectación de los vasos sanguíneos se establece la gradación de la esteatosis hepática, la cual se muestra en la tabla 18.

Tabla 18 Gradación cualitativa de la esteatosis hepática postoperatoria en función de la afectación de los vasos sanguíneos mediante TAC

	N	%
Grado I	7	30,4
Grado II	6	26,1
Grado III	4	17,4
Grado IV	3	13
Grado V	3	13

1.14 Variables postoperatorias determinadas mediante espectroscopia por RM

Los resultados postoperatorios obtenidos mediante espectroscopia por resonancia magnética se muestran en la tabla 19.

Tabla 19 Variables postoperatorias determinadas mediante Espectroscopia por RM

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Volumen hepático (ml)	1568	170,3	1250	1846
Lípidos intrahepatocitarios (%)	4,3	3,2	1,1	9,7
Hígado Fase	726	114,3	497,6	967,7
Hígado Fuera de Fase	670,5	178,3	303	953
Bazo Fase	177,5	37,3	79	211
Bazo Fuera de Fase	118,7	17	74	139

En base al porcentaje de lípidos intrahepatocitarios en función de la afectación de los vasos sanguíneos, en la tabla 20 se establece la siguiente gradación de la esteatosis hepática postoperatoria.

Tabla 20 Gradación cuantitativa de la esteatosis hepática postoperatoria en base al porcentaje lípidos intrahepatocitarios mediante Espectroscopia por RM

	%
Ausencia de esteatosis	36,4
Grado I	18,2
Grado II	18,2
Grado III	27,2

1.15 Variables analíticas postoperatorias

Los resultados en las variables analíticas a los 6 meses de la cirugía se pueden observar en la tabla 21.

Tabla 21 Resultados analíticos postoperatorios

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Glucosa (mg/dl)	96,4	15,8	75	132
Triglicéridos (mg/dl)	119,4	83,3	61	441
Colesterol total (mg/dl)	207,6	32,2	155	278
GOT (IU/l)	17,9	4,0	13	25
GPT (IU/l)	19,8	7,7	10	38

(Continua)

Tabla 21 (continuación)

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
PCR (mg/dl)	10,3	6,9	3	23,4
Colesterol HDL (mg/dl)	50,2	11,1	30	73
Colesterol LDL (mg/dl)	132,8	29,8	84	203
Dímero d (µg/ml)	0,4	0,13	0,17	0,66
HbA1C (IU/l)	5,3	0,38	4,8	6,3
Vitamina D (ng/ml)	25,4	24,5	10,3	57,5

GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; PCR, proteína C-reactiva; HbA1C, hemoglobina glicosilada.

1.15.1 Glucosa

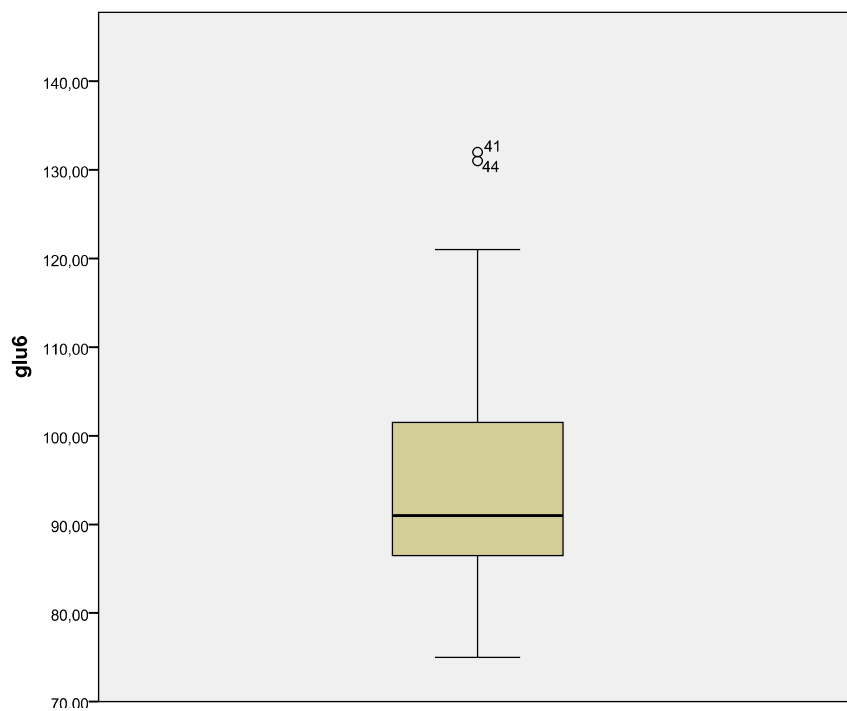


Figura 35 Glucosa postoperatoria

1.15.2 Hemoglobina glicosilada

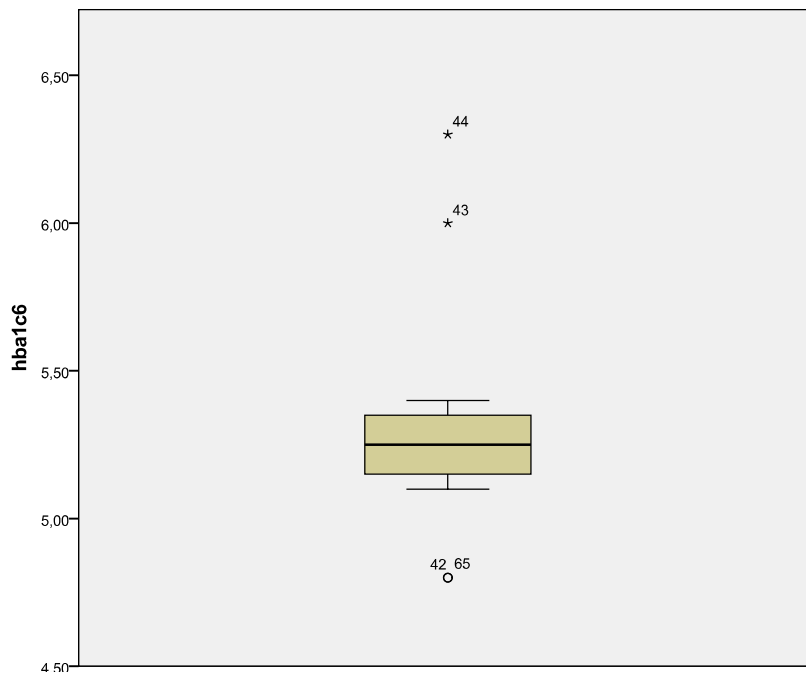


Figura 36 Hemoglobina glicosilada postoperatoria

1.15.3 Colesterol HDL

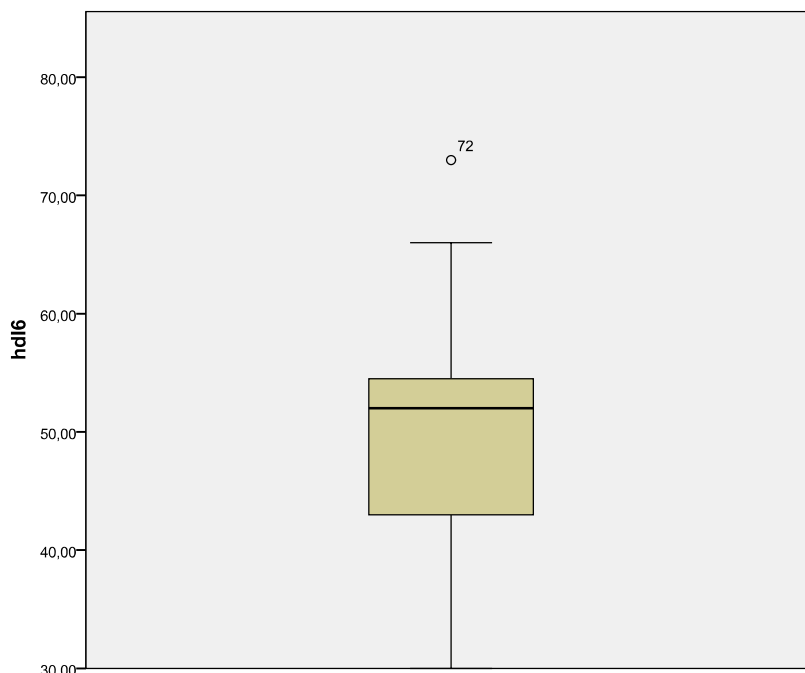


Figura 37 Colesterol HDL postoperatorio

1.15.4 Colesterol LDL

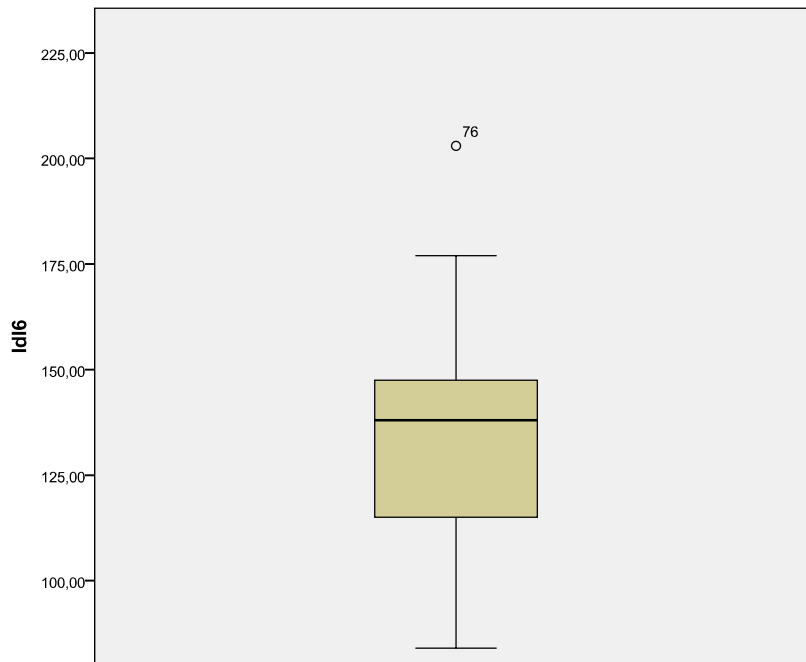


Figura 38 Colesterol LDL postoperatorio

1.15.5 Colesterol total

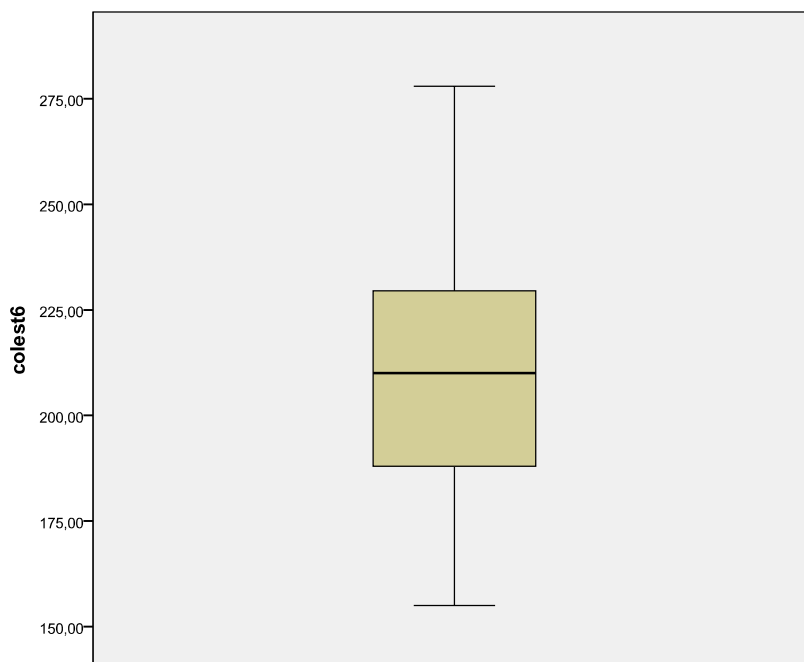


Figura 39 Colesterol total postoperatorio

1.15.6 Triglicéridos

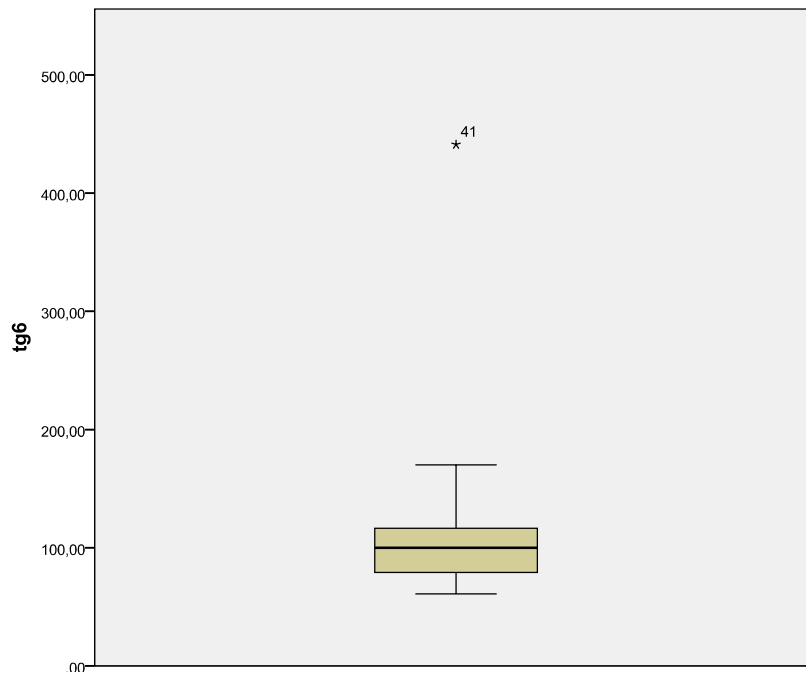


Figura 40 Triglicéridos postoperario

1.15.7 Dímero D

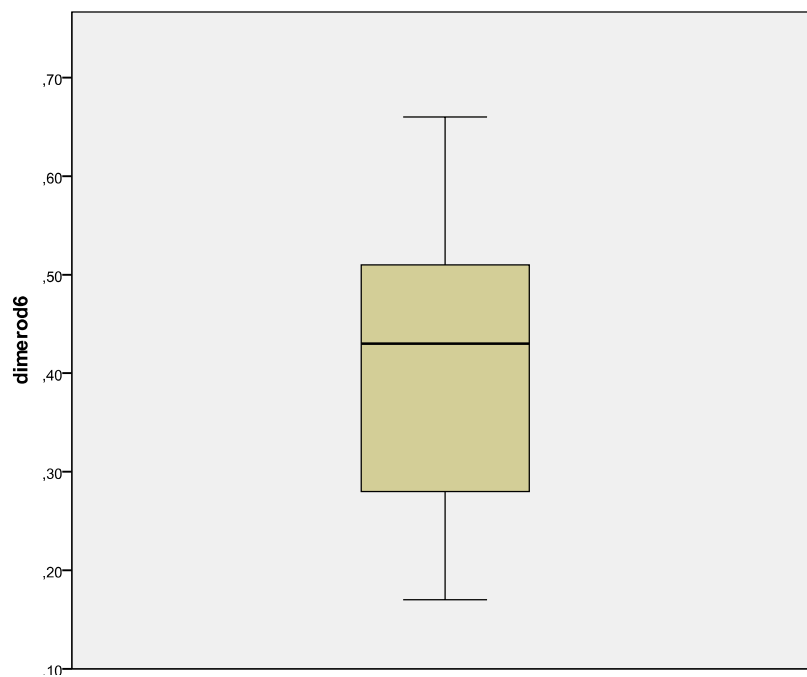


Figura 41 Dímero D postoperatorio

1.15.8 Proteína C-reactiva

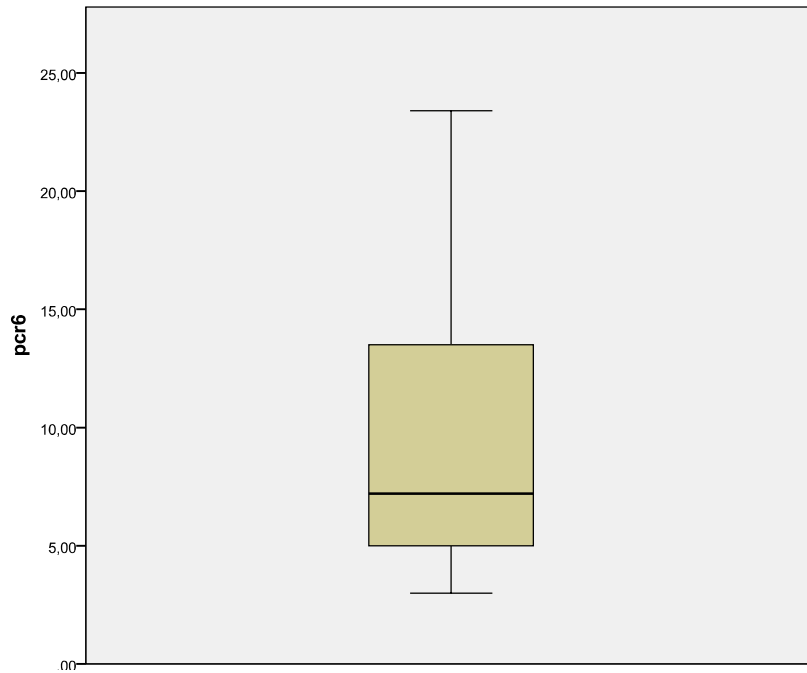


Figura 42 Proteína C-reactiva postoperatoria

1.15.9 Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)

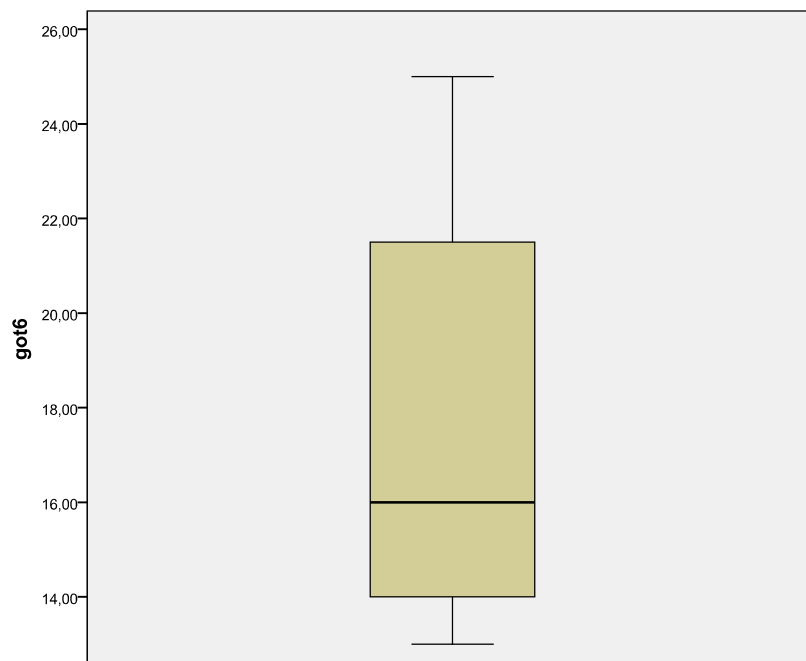


Figura 43 Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) postoperatoria

1.15.10 Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT)

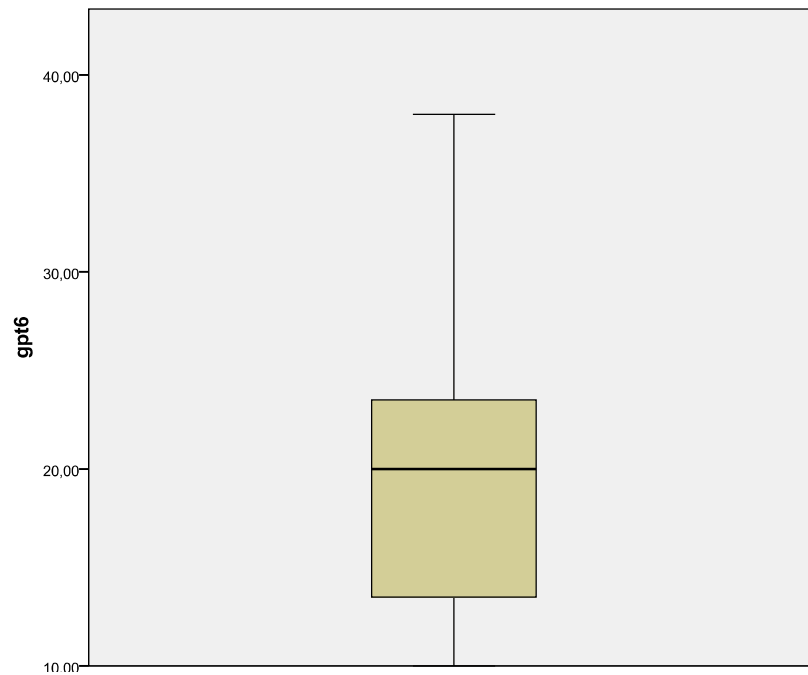


Figura 44 Transaminasa glutamicopirúvica (GPT) postoperatoria

1.15.11 Vitamina D

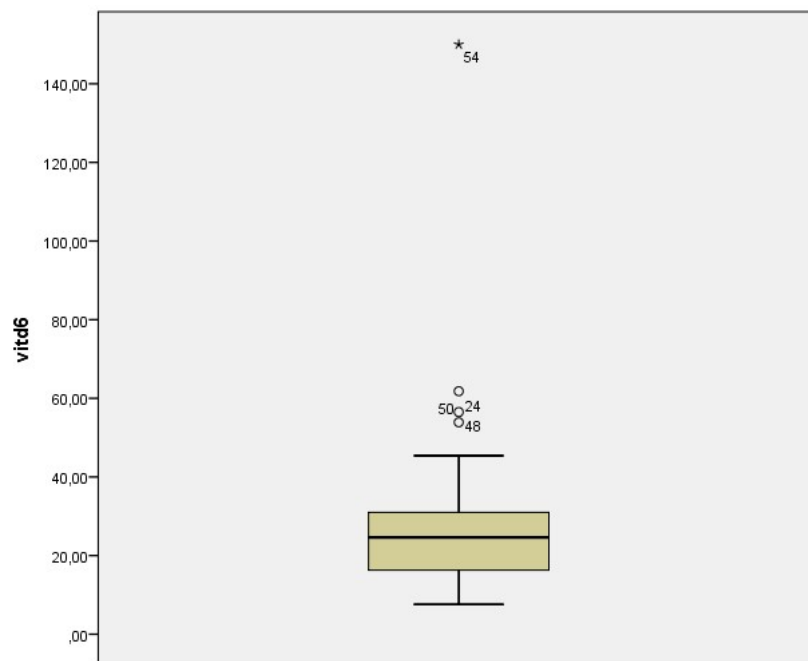


Figura 45 Vitamina D postoperatoria

2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

2.1 Diferencias entre valores pre y postoperatorios

2.1.1 Variables antropométricas

Se observó un descenso significativo del peso y del IMC a los 6 meses de la intervención (Tabla 22).

Tabla 22 Valores antropométricos pre y postoperatorios

	Preoperatorio	6 meses postoperatorios	<i>p</i>
Peso (Kg)	124 ± 20,7	85,5 ± 14,8	0,000
IMC (Kg·m²)	49,1 ± 7,3	32,4 ± 4,8	0,000

IMC, índice de masa corporal.

2.1.2 Variables radiológicas

➤ ECOGRAFÍA

Se observa una disminución significativa del grado de esteatosis tras la cirugía ($p = 0,002$).

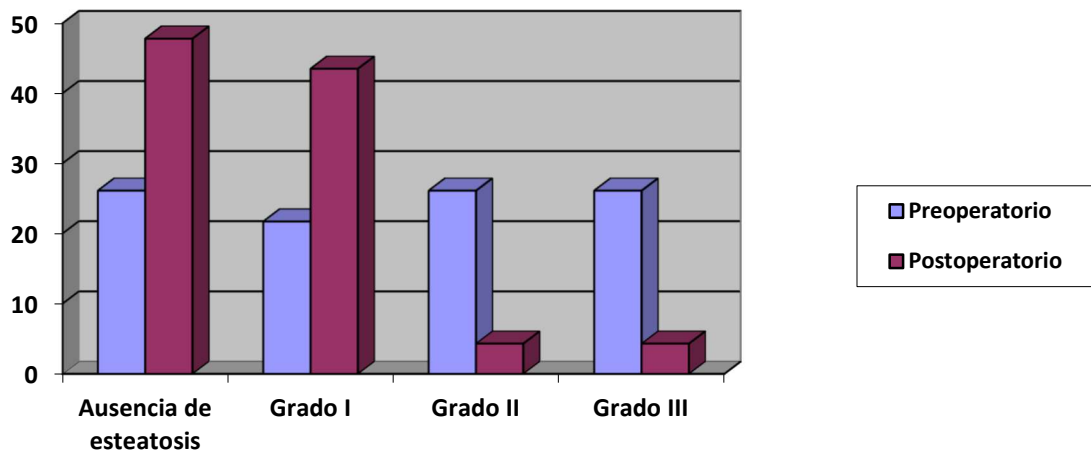


Figura 46 Evolución del grado de esteatosis mediante ecografía

➤ **TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

Tras la intervención, se observa un descenso significativo en el volumen del hígado, así como un ascenso de las UH del parénquima hepático. Dichos cambios no se aprecian en los parámetros esplénicos ni renales (Tabla 23).

Tabla 23 Comparación de valores pre y postoperatorios obtenidos mediante tomografía computarizada

	Preoperatorio	6 meses postoperatorios	<i>p</i>
Volumen hepático (ml)	1967 ± 541	1506 ± 238,5	0,000
UH hepáticas	34,6 ± 13	61,7 ± 88,2	0,000
Volumen esplénico (ml)	232,6 ± 87,8	209,2 ± 94,9	NS
UH esplénicas	33,2 ± 2,6	31,2 ± 7,2	NS
UH riñón derecho	16,8 ± 2,4	16,3 ± 2,9	NS

UH, Unidades Hounsfield

Se observa un descenso significativo en el grado de esteatosis hepática determinado mediante TAC ($p=0,000$).

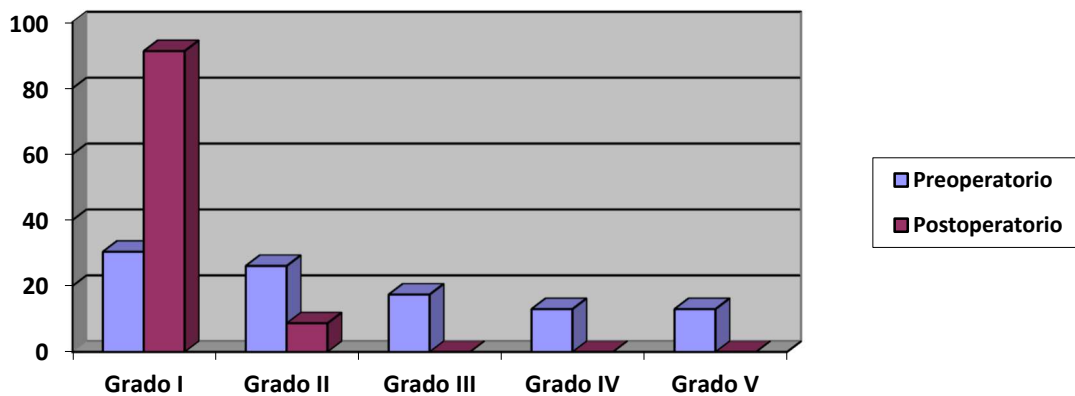


Figura 47 Evolución del grado de esteatosis mediante tomografía computarizada

➤ ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Se observa un descenso significativo del volumen hepático, así como del porcentaje de lípidos intrahepatocitarios (Tabla 24).

Tabla 24 Comparación de valores pre y postoperatorios obtenidos mediante espectroscopia por resonancia magnética

	Preoperatorio	6 meses postoperatorios	<i>p</i>
Volumen hepático (ml)	1999,9 ± 436,2	1568 ± 170,3	0,005
Lípidos intrahepatocitarios (%)	14,2 ± 15,4	4,3 ± 3,2	0,007

Se observa un descenso significativo en el grado de esteatosis entre valores pre y postoperatorios ($p = 0,03$).

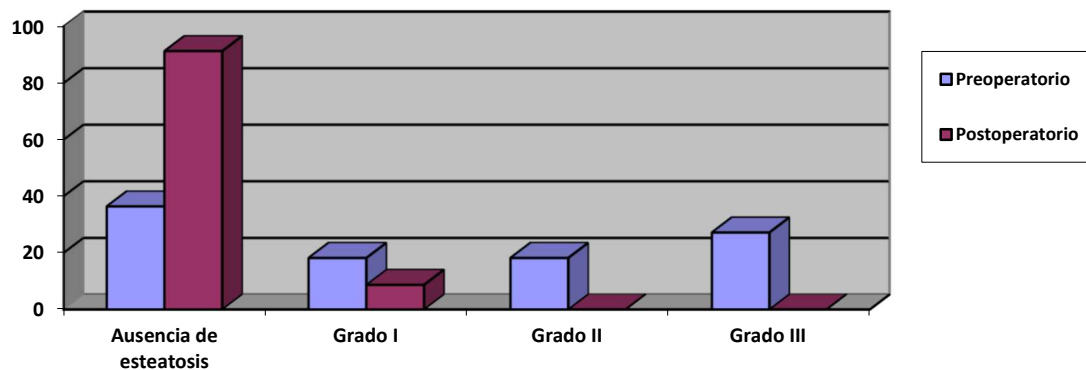


Figura 48 Evolución del grado de esteatosis mediante espectroscopia por resonancia magnética

2.1.3 Variables analíticas

Los datos analíticos pre y postoperatorios se exponen en la tabla 25. A los 6 meses postoperatorios se observa un descenso significativo en los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada, GOT y GPT, así como un ascenso significativo en los valores de vitamina D.

Tabla 25 Variables analíticas pre y post operatorias

	Preoperatorio	6 meses postoperatorios	p
Glucosa (mg/dl)	110,45 ± 25,5	96,4 + 15,8	0,02
Triglicéridos (mg/dl)	131,2 ± 63,9	119,4 + 83,3	NS
Colesterol total (mg/dl)	191,6 ± 29,8	207,6 + 32,2	NS
GOT (IU/l)	23,4 ± 5,4	17,9 + 4	0,001
GPT (IU/l)	29,8 ± 10,5	19,8 + 7,7	0,006
PCR (mg/dl)	14,3 ± 9,8	10,3 + 6,9	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	47,3 ± 9,5	50,2 + 11,1	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	118,2 ± 29,9	132,8 + 29,8	NS
Dímero d (µg/ml)	0,48 ± 0,3	0,46 + 0,13	NS
HbA1C (IU/l)	5,9 ± 1	5,3 + 0,4	0,003
Vitamina D (ng/ml)	18,6 ± 8,5	25,4 + 12	0,011

GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutamicopirúvica; PCR, proteína C-reactiva; HbA1C, hemoglobina glicosilada.

2.2 Correlaciones

2.2.1 Correlaciones entre técnicas de imagen

A. Valores preoperatorios

➤ Análisis de la densidad hepática y de la esteatosis

Asumimos que la cuantificación de lípidos intrahepatocitarios mediante RM es la técnica *gold-standard* para la valoración radiológica de la esteatosis hepática.

Así, el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios se correlaciona con la densidad hepática establecida mediante TAC (Coeficiente de correlación de Pearson 0,728 ($p = 0,011$)).

Este porcentaje de lípidos intrahepatocitarios también se correlaciona con el volumen hepático calculado mediante RM (Coeficiente de correlación de Pearson 0,724 ($p = 0,012$), y con el volumen hepático calculado mediante TAC (Coeficiente de correlación de Pearson 0,726 ($p = 0,011$)).

En lo referente a la correlación con los sistemas de gradación de la esteatosis, el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios se correlaciona con el grado ecográfico (Coeficiente de correlación de Spearman 0,811 ($p = 0,002$) y con el grado determinado por afectación de los vasos mediante TAC (Coeficiente de correlación de Spearman 0,887 ($p = 0,000$)).

➤ **Análisis del volumen hepático**

El volumen hepático calculado mediante ERM y TAC muestran una correlación estadísticamente significativa (Coeficiente de correlación de Pearson 0,772 ($p = 0,005$)).

➤ **Correlación entre las distintas clasificaciones de esteatosis hepática**

Las clasificaciones establecidas mediante ecografía y ERM presentan 4 grados, mientras que la establecida mediante TAC presenta 5 grados. Los grados de esteatosis hepática se han correlacionado siguiendo la estructura que se va a mostrar en la tabla 26.

Tabla 26 Grados de esteatosis hepática en función de su método de evaluación.

Ecografía	Tomografía computarizada	Espectroscopia por resonancia magnética
0	1	0
1	2	1
2	3	2
3	4 y 5	3

Se han empleado estas clasificaciones para volver a obtener las correlaciones y se han obtenido los resultados que se van a mostrar a continuación.

La clasificación ecográfica muestra una correlación significativa con la clasificación mediante TAC (Coeficiente de correlación de Spearman 0,797 ($p = 0,000$)) y la clasificación mediante ERM (Coeficiente de correlación de Spearman 0,811 ($p = 0,008$)). Las clasificaciones mediante TAC y ERM se correlacionan entre sí (Coeficiente de correlación de Spearman 0,927 ($p = 0,000$)).

B. Valores postoperatorios

➤ Análisis de la densidad hepática y de la esteatosis

El porcentaje de lípidos intrahepatocitarios se correlaciona con la densidad hepática establecida mediante TAC (Coeficiente de correlación de Pearson 0,827 ($p = 0,05$)).

Este porcentaje de lípidos intrahepatocitarios también se correlaciona con el volumen hepático calculado mediante RM (Coeficiente de correlación de Pearson 0,826 ($p = 0,002$)), y con el volumen hepático calculado mediante TAC (Coeficiente de correlación de Pearson 0,603 ($p = 0,05$)).

En lo referente a la correlación con los sistemas de gradación de la esteatosis, el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios se correlaciona con el grado ecográfico (Coeficiente de correlación de Spearman 0,603 ($p = 0,005$) y con el grado determinado por afectación de los vasos mediante TAC (Coeficiente de correlación de Spearman 0,910 ($p = 0,000$)).

➤ **Análisis del volumen hepático**

El volumen hepático calculado mediante ERM y TAC muestran una correlación estadísticamente significativa (Coeficiente de correlación de Pearson 0,895 ($p = 0,000$)).

➤ **Correlación entre las distintas clasificaciones de esteatosis hepática**

Aplicando las mismas correspondencias de grados descritas para los valores preoperatorios, obtenemos que:

- La clasificación ecográfica muestra una correlación significativa con la clasificación mediante ERM (Coeficiente de correlación de Spearman 0,854 ($p = 0,035$)). Sin embargo, la clasificación mediante TAC modificada no se correlaciona con la clasificación ecográfica ni con la clasificación mediante ERM.
- Si aplicamos la clasificación mediante TAC no modificada, observamos que existe una correlación con la clasificación mediante ERM (Coeficiente de correlación de Pearson 0,667 ($p = 0,035$)), aunque de escasa relevancia clínica (Coeficiente de correlación $< 0,7$). Así mismo, se aprecia una tendencia a la correlación de esta forma con la clasificación ecográfica, aunque igualmente de escaso valor clínico (Coeficiente de correlación de Pearson 0,373 ($p = 0,087$)). Esto nos sugiere que la TAC tiende a sobreestimar el grado de esteatosis hepática, pero a pesar de ello las correlaciones establecidas muestran escaso valor clínico.

2.2.2 Correlación entre el porcentaje de lípidos intrahepatocitario y variables antropométricas

No se observan correlaciones significativas en los valores pre ni postoperatorios.

2.2.3 Correlación entre el porcentaje de lípidos intrahepatocitario y variables analíticas

A. Valores preoperatorios

El porcentaje de lípidos intrahepatocitarios se correlaciona con los valores de GOT (Coeficiente de correlación de Pearson 0,742 ($p = 0,022$) y GPT (Coeficiente de correlación de Pearson 0,668 ($p = 0,049$)).

B. Valores postoperatorios

El porcentaje de lípidos intrahepatocitarios se correlaciona con los valores de colesterol (Coeficiente de correlación de Pearson 0,705; $p = 0,05$).

VI. DISCUSIÓN

1. PÉRDIDA DE PESO

Los resultados del estudio muestran que la intervención quirúrgica ha provocado grandes pérdidas de peso en los pacientes que se han sometido a ella, observando una reducción de 37,2 kg a los 6 meses postoperatorios, lo que significa un 68,2% del EPP.

Con estos resultados se puede afirmar que la cirugía realizada ha sido exitosa. De hecho, son unos resultados realmente positivos.

Otros estudios, como el realizado por Adamczyk et al. reportan como, a los 6 meses de la cirugía, el EPP de los pacientes es de un 44,5% ¹⁷² mientras que autores como Li et al., muestran un EPP a los 6 meses de la cirugía de un 54,6% ³⁵¹.

Al analizar en mayor profundidad la literatura, se observa que el EPP tras la GV a los 6 meses postoperatorios suele estar entre el 44,5% y el 59,5% ^{172,173,351-353}. Por tanto se observa que los resultados obtenidos en el presente estudio en referencia a la pérdida de peso son mayores que los que se encuentran en la bibliografía. Esto se puede deber principalmente al proceso de selección de los pacientes que se ha seguido según el protocolo del hospital, sobre el cual participan distintos profesionales del sector sanitario, como endocrinos, cirujanos o anestesiistas y fundamentalmente los psiquiatras y psicólogos. Estos especialistas realizan un estudio detallado sobre los trastornos alimenticios de los pacientes, realizando entrevistas y encuestas, con el objetivo de asegurarse de escoger bien a aquellos que se van a adherir a unos adecuados hábitos nutricionales después de la cirugía. Este aspecto puede ser de gran importancia y es posible que sea el factor principal por el que en este estudio se logran unas reducciones de peso tan elevadas.

Aunque en el presente estudio no evaluamos datos de seguimiento más allá de 6 meses tras la cirugía, hemos comprobado que los resultados a largo plazo (5 años) también son mejores que los descritos en la literatura. Todo ello, insistimos, se consigue a expensas de una estricta selección de candidatos y evaluación de su capacidad de adherencia a la dieta, tanto mediante tests psicológicos como mediante un adecuado seguimiento de la dieta preoperatoria como indicador de cumplimiento dietético postoperatorio ³⁵⁴.

La dieta postquirúrgica se ha mostrado como el principal factor de riesgo de la ganancia de peso a largo plazo después de la cirugía ^{355,356}.

Sin embargo, también es un factor de gran relevancia en la pérdida tanto a largo como a medio y corto plazo. Algunos estudios han determinado que 92 semanas después de la cirugía, los pacientes que presentan una elevada adherencia a la dieta tienen una reducción de un 4,5% más del peso total ¹⁶¹. Estos resultados se corroboran en otros estudios realizados a medio plazo, en los que los pacientes que tuvieron una adecuada adherencia a la dieta mostraron un EPP de un 84,2% frente a un EPP de un 79,4% en pacientes con una adherencia sub-óptima ¹⁶⁰.

De la misma manera, los desórdenes alimenticios van a influir en gran medida y se ha reportado como al año de la cirugía, los pacientes que los presentan muestran una reducción del peso de un 26,8%, mientras que pacientes que no presentan estos desórdenes alimenticios logran una reducción del peso total de un 30,7% ³⁵⁷.

Por último, otro estudio demostró cómo los pacientes que recibieron recomendaciones nutricionales presentaron una reducción del peso total a los 6 meses de la cirugía de un 28,18% mientras que en los pacientes que no recibieron esta terapia la pérdida de peso fue de un 25,21% ³⁵⁸.

Por tanto, los hábitos nutricionales después de la cirugía son de gran importancia en la pérdida de peso y una adecuada selección de los pacientes a intervenir quirúrgicamente es clave en ello.

De hecho, aunque normalmente las pérdidas de peso son mayores en el BG que en la GV, en este estudio se puede comprobar como los resultados obtenidos en el EPP son similares a los descritos para el BG, posiblemente debido a la correcta selección de los pacientes. Como se ha expuesto previamente, se mostró un EPP a los 6 meses de la cirugía de un 68,2%, mientras que otros estudios en los que se ha efectuado un BG muestran un EPP de aproximadamente un 59,7% ³⁵⁹.

2. PARÁMETROS CARDIOMETABÓLICOS

Previamente a la intervención quirúrgica los pacientes mostraban una prevalencia de comorbilidades elevada, resultando un 26,5% de pacientes con DMT2, un 34,8% con hipercolesterolemia, otro 34,8% con SAHS y hasta un 60,9% con hipertensión.

Estos resultados en las comorbilidades preoperatorias son muy similares a los obtenidos por otros estudios.

En pacientes candidatos a CB entre el 22 y 44,8% presentan SAHS ¹²³⁻¹²⁵. Entre el 7,4% y el 50,2% presentan dislipidemias, mientras que aproximadamente el 55% presenta hipertensión ¹²³⁻¹²⁵. El 27,3% de los sujetos con obesidad mórbida padecen DM, mientras que los que están a la espera de cirugía la presentan entre el 18 y el 33,7% ¹²³⁻¹²⁵.

Como se ha podido observar, los resultados que se han obtenido en el presente estudio sobre los parámetros cardiometabólicos preoperatorios siguen la misma línea marcada en la literatura científica.

Respecto a los resultados obtenidos tras la cirugía se deben destacar los cambios en los niveles de glucemia y de HbA1c, los cuales mostraron reducciones significativas a los 6 meses postoperatorios. Estos resultados coinciden con los de otros estudios, en los que a los 6 meses de la GV los pacientes muestran reducciones de aproximadamente un 14% de la HbA1c ³⁶⁰. Otros estudios afirman la eficacia de la GV sobre la remisión en la DMT2, reportando una disminución de un 20,7% de pacientes diabéticos previos a la cirugía a solo un 3,4% a los 6 meses postoperatorios ³⁵³.

Posiblemente las reducciones en los niveles de glucemia y de HbA1c observadas en este estudio se deban a la gran reducción de peso causada por la cirugía.

Por un lado, es un dato objetivo que un elevado IMC se asocia a altos niveles de glucosa en ayunas ^{361,362} y a la DM ³⁶¹.

Por otro lado, en la literatura científica ha sido ampliamente demostrado que las reducciones de peso se asocian a la mejora de la resistencia a la insulina y a la capacidad de respuesta de las células β ³⁶³. Hay estudios que han observado que la reducción de un 5 - 10% del peso total va a provocar disminuciones de entre un 0,6% y un 1.0% de la HbA1c ³⁶⁴, mientras que en otros estudios se ha determinado que existe una relación lineal entre la pérdida de peso y la reducción de los niveles de HbA1c, concluyendo que por cada Kg de peso perdido se reduce en un 0,1% el HbA1c ³⁶⁵.

Es cierto que la glucemia basal es el primer parámetro que desciende mientras que la hemoglobina glicosilada, como marcador del status glucémico a largo plazo, tarda más tiempo en reducirse ³⁶⁶. De hecho, hay ciertos autores que defienden que la glucemia puede llegar a normalizarse a las pocas horas de la intervención, sin haberse producido ninguna pérdida de peso, simplemente por los cambios en las señales hormonales derivados de las modificaciones anatómicas tras la cirugía ³⁶⁷.

A día de hoy aún hay múltiples incógnitas sobre los cambios hormono-metabólicos inducidos tras la CB y más aún tras la GV, una técnica de más reciente aparición y que sólo implica una resección gástrica.

Respecto a la dislipidemia se observa una tendencia a la reducción de los niveles de triglicéridos, disminuyendo en aproximadamente 11,8 mg/dl aunque estos descensos no son estadísticamente significativos, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral.

Otros estudios en cambio, sí que han mostrado reducciones significativas de esta variable. Çetinküner et al., mostraron disminuciones de los niveles de triglicéridos de 138 mg/dl a 109,1 mg/dl a los 9 meses de la cirugía ³⁶⁸, mientras que Perathoner et al., han reportado reducciones de 157,9 mg/dl a 112,6 mg/dl tras una GV³⁶⁹.

Los resultados del presente trabajo no han mostrado reducciones ni del colesterol total ni del colesterol LDL. Esto es contrario a lo que cabría esperar, ya que lo lógico sería pensar que estas variables mostrarán reducciones significativas.

Sin embargo, diversos estudios han mostrado como, tras la cirugía no se han producido reducciones significativas en estas variables. Perathoner et al., reportaron como a los 12 meses de la GV no se produjeron reducciones significativas ni del colesterol total ni del colesterol LDL ³⁶⁹.

Recientemente han surgido diferentes metaanálisis que analizan los cambios producidos en los lípidos tras la CB. En estos estudios se puede observar cómo la GV es una de las cirugías que produce menos beneficios en los cambios en el perfil lipídico de los pacientes. Mientras el BG produce una reducción de 29,2 mg/dl y de 24,7 mg/dl en el colesterol total y en el colesterol LDL respectivamente, estas reducciones solamente son de 11,3 mg/dl y de 7,9 mg/dl en la GV ³⁷⁰.

Por lo tanto, el hecho de que no haya habido cambios significativos en estas variables en nuestro estudio se puede deber a diversos motivos.

Por un lado, como ya se ha descrito, este tipo de CB no produce cambios tan grandes en el perfil lipídico como otras técnicas quirúrgicas.

Y por otro, es posible que no se hayan producido cambios significativos ni en el colesterol total ni en el colesterol-LDL debido a que los pacientes se encontraban en rangos saludables de estas variables, ya que mostraban de manera inicial una media de 191,6 mg/dl de colesterol total y de 118,2 mg/dl de colesterol LDL.

Conclusiones similares se deducen de un reciente metaanálisis, en el que los pacientes sometidos a GV mostraron valores iniciales tanto de colesterol total como de colesterol-LDL dentro de rangos saludables, siendo de 181,1 mg/dl y 106,4 mg/dl ³⁷¹ respectivamente. Los resultados de este metaanálisis concluyen que tras la cirugía, el colesterol total se incrementó en 1,4 mg/dl, mientras que el colesterol LDL se redujo solamente en 0.6 mg/dl ³⁷¹. En este mismo estudio se mostró como después de la cirugía, el 30% de los pacientes sometidos a GV seguían mostrando niveles de colesterol total superiores a 200 mg/dl, mientras que de los pacientes sometidos a BG, solamente un 10% mostraron valores de colesterol total superiores a este punto de corte ³⁷¹. De la misma manera, después de someterse a una GV, el 24% de los pacientes han muestran valores iguales o superiores a 130 mg/dl, sucediendo esto en un 4% de los pacientes sometidos a BG.

Por lo tanto, parece que la GV tiene un efecto mínimo en los valores de colesterol total y colesterol-LDL, mostrando en ocasiones aumentos de estas variables tras la cirugía ³⁷².

Respecto a los niveles de colesterol HDL, encontramos en la literatura científica que tras la GV los niveles aumentan entre 9,7 mg/dl y 15,4 mg/dl, obteniendo mejores resultados en esta variable que con otro tipo de técnicas quirúrgicas. En un estudio se determinó que al año de la cirugía, el aumento del colesterol HDL en pacientes sometidos a BG fue de 9,4 mg/dl, mientras que en individuos sometidos a GV esta cifra aumentó hasta en 15,4 mg/dl ²⁰⁸. Otros metaanálisis reportan cambios similares; el colesterol HDL aumenta en 7,8 mg/dl después del BG mientras que después de una GV el colesterol HDL aumenta en 9,7 mg/dl ³⁷⁰.

Sin embargo, en el presente estudio se produjeron aumentos pequeños (aproximadamente de 3 mg/dl) de colesterol HDL, que no fueron significativos. Esto puede ser debido a que los pacientes ya se encontraban en un rango saludable de esta variable, al bajo tamaño de la muestra y a un corto periodo de seguimiento; en el ya mencionado estudio previo de nuestro grupo, se observaron elevaciones significativas del colesterol HDL a partir del año tras la cirugía ³⁶⁶.

Por lo tanto, los resultados de este trabajo indican que la GV es una técnica adecuada para provocar reducciones en la glucemia y en los niveles de HbA1c, generando así remisiones de la DMT2. Y al contrario, este tipo de técnica quirúrgica no parece ser adecuada para conseguir mejoras en el perfil lipídico global de los pacientes, especialmente en el colesterol total y en el colesterol LDL.

Esto nos haría pensar que la GV tendría un menor efecto sobre el riesgo cardiovascular, pero esto no es así. En la mayoría de fórmulas para el cálculo del riesgo cardiovascular (índice de Framingham, índice de Castelli,...) el colesterol HDL se encuentra en el denominador de la ecuación, por lo que al ser una técnica que conlleva una mayor elevación de este parámetro (en comparación por ejemplo con el BG) el efecto

beneficioso cardiovascular es en numerosas ocasiones equivalente al obtenido por otras técnicas que sí que consiguen una reducción del colesterol total o de su fracción LDL ³⁶⁶.

3. ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Uno de los objetivos principales del presente trabajo ha sido determinar los niveles de esteatosis hepática en pacientes que se van a someter a una GV y analizar los cambios producidos en esta patología tras la cirugía.

En el presente estudio se ha observado que el 73,9 % de los pacientes que se iban a someter a CB presentaban esteatosis hepática, distribuyéndose de la siguiente manera; un 21,7% los de grado I, un 26,1% los de grado II y un 26,1 % los pacientes con esteatosis grado III. Estos resultados son acordes a los que se han encontrado en la literatura científica; unos estudios determinan que el 57% de hombres y el 44% de mujeres con un IMC >35 kg·m² presentan esteatosis hepática ³⁰³, mientras que otros concluyen que entre el 75 y 92% de los sujetos con OM sufren esta patología ²⁷².

Respecto a los pacientes que se encuentran a la espera de cirugía bariátrica, diversos estudios han mostrado una prevalencia de esteatosis hepática similar a la obtenida en este trabajo. En un estudio se observó que el 76,3% de los pacientes a la espera de la cirugía mostraban EHGNA ³⁷³. En otro estudio realizado también en pacientes pendientes de intervención, se reportó que el 65,7% presentaban EHGNA, con un 23,1% de pacientes con esteatosis hepática en grado II y un 15,7% con grado III ³⁷⁴.

Por tanto, cuando se analiza esta variable, los estudios muestran altas prevalencias de EHGNA y se ha reportado la presencia de EHGNA como mínimo en un 52% de los pacientes a la espera de cirugía, pudiendo llegar a presentarse hasta en un 99% de los mismos ^{127,129-131,375}.

Debido a la información disponible en la literatura científica actualmente, se han realizado diversos metaanálisis para tratar de establecer la prevalencia de la EHGNA en pacientes pendientes de CB y llegar a una conclusión sobre esta temática. En uno de estos metaanálisis se incluyeron 766 pacientes candidatos a CB a los cuáles se les realizó biopsia hepática, concluyendo que de éstos, 637 presentaron esteatosis hepática (un 83,15%)³³². De la misma manera, en otro metaanálisis en el que se analizaron 1620 pacientes, se observó que el 91% de los sometidos a CB padecían EHGNA¹²⁸.

Como se puede observar, los resultados de estos trabajos muestran una mayor prevalencia de la esteatosis hepática que los obtenidos en nuestro estudio. Esto puede ser debido principalmente a un factor; la pérdida de peso preoperatoria.

En el hospital en el que realizamos el estudio, se fue muy estricto con los hábitos nutricionales de los pacientes, y además de los consejos nutricionales y el frecuente control del peso, se exigió a los candidatos a CB la pérdida de, al menos, un 5% del peso total. Esto ha podido ocasionar la reducción de los niveles de EHGNA, y que, por ejemplo, los pacientes que se encontraban con esteatosis hepática grado I consiguieran remitir completamente la enfermedad.

En la literatura científica se observa que la reducción de solamente un 3,7% del peso total de manera previa a la cirugía disminuye el volumen hepático de 2.718 ml a 2.495 ml³⁷⁶ mientras que en un estudio realizado por Harrison et al., los pacientes que disminuyeron un 5% o más del peso total mostraron reducciones de los niveles de esteatosis hepática, existiendo correlaciones positivas y significativas entre la pérdida de peso y la reducción de EHGNA³⁷⁷.

Una reciente revisión sistemática concluyó que la reducción de entre 2,8 y 14,8 kg del peso total en pacientes a la espera de la cirugía puede disminuir entre un 5 y un 20% el volumen del hígado ³⁷⁸.

Los resultados de nuestro estudio muestran una gran reducción en los niveles de EHGNA a los 6 meses de la cirugía, evaluados tanto mediante resonancia magnética como mediante tomografía computarizada. Las ecografías preoperatorias mostraron que un 73,9% de los pacientes padecían esteatosis hepática, mientras que al finalizar el estudio, estos niveles disminuyeron hasta un 8,6%, presentando por tanto el 91,4% de los pacientes una ausencia de esteatosis.

Estos resultados son muy positivos y siguen la misma línea que los diferentes estudios que se encuentran en la bibliografía; uno de ellos se llevó a cabo en pacientes sometidos a GV y determinó como el 83,73% tuvieron una resolución completa de la esteatosis hepática al año de la cirugía ³⁷⁹. En este estudio se reportaron grandes mejoras, ya que un 71% de los pacientes que padecían esteatosis hepática grado II y un 67% de los que padecían esteatosis grado III mostraron ausencia de EHGNA a los 12 meses de la intervención ³⁷⁹. Otros estudios siguen la misma dinámica y han mostrado como, del 100% de pacientes que padecían esteatosis hepática de manera previa a la GV, a los 12 meses de la misma solamente presentaban algún grado de esteatosis el 25%³⁸⁰, mientras que se han reportado reducciones de 1,7 y 2,5 puntos en el “*NAFLD Activity Score*” después de la GV ^{327,334}.

Actualmente son numerosas las revisiones que tratan esta temática, con el objetivo de llegar a una conclusión sobre los cambios producidos en la esteatosis hepática tras la cirugía bariátrica.

En el metaanálisis realizado por Lee et al., en el que se incluyeron 3.029 biopsias hepáticas, se mostró una resolución completa de la esteatosis en un 66% de los pacientes que la padecían, con una disminución de 2,39 puntos en el “*NAFLD Activity Score*”³⁸¹. Sin embargo, si no se analiza solamente la resolución completa de la esteatosis hepática y se analiza también el grado de mejora, el metaanálisis de Mummadi et al. concluye que esta mejora se da hasta en un 91,6% de los pacientes³³².

Otros metaanálisis han mostrado resultados similares. Fakhry et al. analizaron los datos obtenidos en 2.374 pacientes, reportando que el 88% de los pacientes obtuvieron una resolución completa o una disminución de los niveles de esteatosis hepática ³³¹.

Posiblemente, estos resultados tan beneficiosos sobre la disminución de la EHGNA se deban a la pérdida de peso que se produce tras la cirugía. En un estudio se analizó la relación de la pérdida de peso con la resolución de EHGNA y se determinó que a mayor porcentaje de EPP, existía una mayor probabilidad de resolución de la EHGNA, mostrando una *odds ratio* de 6,9 en pacientes con un EPP del 30%, y aumentando esta probabilidad hasta en 19,3 veces en pacientes que presentaron un EPP $\geq 70\%$ ³⁸². De hecho, se han encontrado correlaciones positivas y significativas entre el porcentaje del EPP y la disminución de la enfermedad hepática ³⁸³.

Al contrario de lo que cabría esperar, nuestros resultados no mostraron asociaciones entre los parámetros antropométricos evaluados y la esteatosis hepática.

Como se ha visto antes, las reducciones de peso normalmente se asocian a disminuciones en los niveles de grasa intrahepática y del volumen del hígado. Sin embargo, en este estudio no se han producido estas asociaciones. Esto se puede deber a diversos motivos.

Por un lado, es posible que el pequeño tamaño de la muestra haya impedido que estas asociaciones presenten una adecuada potencia estadística.

Y por otro lado, si se hubieran obtenido distintos parámetros antropométricos como la composición corporal o el perímetro de cintura, sí que probablemente se hubieran obtenido resultados significativos, ya que estas variables se asocian en mayor medida a la esteatosis hepática. Folini et al. determinaron que a los 6 meses de la cirugía, las variaciones en el perímetro de cintura se asociaron positiva y significativamente con las variaciones en la grasa hepática³⁸⁴ al igual que otro estudio, que también determinó estas asociaciones³⁸⁵.

En nuestro estudio, las disminuciones en la EHGNA se podrían atribuir también a la reducción de la DMT2, la cual está relacionada directamente con la esteatosis hepática. Como bien es conocido, el hiperinsulinismo provocado por la resistencia a la insulina incrementa la liberación de ácidos grasos libres, los cuales son absorbidos por el hígado y se acaban acumulando en el mismo, contribuyendo a la esteatosis hepática²⁹⁵.

Por este motivo, diversos estudios han mostrado como la disminución de la DMT2 se asocia a una mejora de la esteatosis hepática^{386,387}.

En nuestro estudio, los niveles de glucemia y de HbA1c se redujeron de manera significativa tras la cirugía, por lo que parte de la mejoría o resolución de la EHGNA se puede deber a estas mejoras cardiometabólicas.

En referencia a otros aspectos evaluados relacionados con la esteatosis hepática, nuestros resultados mostraron disminuciones tanto del volumen del hígado como de la grasa hepática.

Por un lado, nuestros resultados reportan una reducción de un 21,6% del volumen hepático a los 6 meses de la cirugía. A este respecto, la bibliografía disponible es más limitada ya que no existe una gran cantidad de estudios que hayan analizado esta variable. No obstante, nuestros resultados son muy similares a los obtenidos en otras investigaciones. Luo et al. describieron una reducción del volumen hepático de un 20,22% a los 6 meses de la GV, mientras que en el estudio realizado por Hedderich et al., la reducción de esta variable fue de un 8% ³⁸⁵.

Por otro lado, en nuestro trabajo se mostró una reducción significativa de los lípidos intrahepatocitarios a los 6 meses de la cirugía, disminuyendo de un 14,2 a un 4,3%. Otros estudios también han mostrado estos resultados tras la CB, comprobando como los triglicéridos intrahepatocitarios se reducen de un 14,66% a un 2,09% a los 6 meses postoperatorios ³⁸⁸. Otro estudio mostró reducciones de un 67,9% de la densidad de protones de la fracción grasa también a los 6 meses de la cirugía ³²⁶.

Estas mejoras se pueden deber principalmente a la gran pérdida de peso que se ha producido a los 6 meses de la cirugía.

La pérdida de peso ha mostrado asociaciones positivas y significativas con el EHGNA score, indicando que a una mayor pérdida de peso, existe una mayor reducción de la esteatosis hepática ³⁸⁹

Al comparar las distintas técnicas de CB y sus efectos sobre la EHGNA, se puede observar que la GV, aunque es una técnica efectiva, no es la más eficaz para la resolución de la esteatosis hepática. Según muestran algunos estudios, el BG genera mayores reducciones en los niveles de esteatosis hepática que la GV ³³⁴. Se ha observado que mediante la GV se reduce en un 20,22% el volumen hepático y en un 67,95% la densidad de protones de la fracción grasa, mientras que para el BG estas variables se reducen en

un 25,37% y en un 74,47%, respectivamente ³²⁶. Posiblemente, estos resultados se deban a que el BG genera mayores pérdidas de peso, y estas están asociadas a la mejora de la EHGNA.

Por tanto, se ha podido comprobar que la prevalencia de la EHGNA en los pacientes de nuestro estudio es elevada, aunque es ligeramente inferior a la que se encuentra en la literatura. Posiblemente, esto se deba a la pérdida de peso producida de manera previa a la cirugía. A su vez, este trabajo ha demostrado disminuciones a los 6 meses de la cirugía de la esteatosis hepática, del volumen hepático y de la grasa intrahepatocitaria.

Una de las principales limitaciones de este estudio es la ausencia de evaluación de la esteatosis hepática a los 12 meses de la cirugía o incluso más a largo plazo. Dado que la regresión de la esteatosis va íntimamente ligada a la pérdida de peso, habría sido interesante obtener datos a los 12-24 meses de la cirugía, momento en el que se consigue la máxima pérdida de peso. Sin embargo, la logística de nuestro centro nos impidió repetir estas mediciones más a largo plazo en el seguimiento postoperatorio de estos pacientes.

4. BIOMARCADORES

En este estudio se determinaron los niveles de GOT y GPT en función de diversos objetivos.

Por un lado, se pretendía conocer las variaciones de éstos tras la GV. Y por otro, determinar si existían asociaciones entre ellos y el grado de esteatosis hepática.

Determinar estas variables puede ser de gran importancia, ya que parece ser que se asocian a la esteatosis hepática, y podría ser un primer paso para determinar si existe posibilidad de que el paciente padezca una EHGNA, y si es necesario algún tipo de prueba de imagen que conlleve un mayor coste.

Como se ha podido comprobar, se han obtenidos reducciones significativas de transaminasas a los 6 meses de la cirugía, reduciéndose los niveles de GOT de 23,4 a 17,9 U/L, y los de GPT de 29,8 a 19,8 U/L. Estos resultados son similares a los expuestos en la literatura científica, en los que en la gran mayoría de los casos se describen reducciones en estas variables tras la cirugía. En el estudio realizado por Luo et al., en el que se incluyeron a pacientes sometidos tanto a GV como a BG, se determinó que los niveles de GOT disminuyeron significativamente a los 6 meses postoperatorios, reduciéndose de 31 U/L a 15,9 U/L, mostrando resultados similares para GPT (disminución de 42,5 a 22,4 U/L) ³²⁶. Otro estudio, realizado por Cherla et al., mostró como al año de la GV, los niveles de GOT se redujeron en 22,3 IU/L, mientras que los valores de GPT disminuyeron en 33,2 IU/L ³⁹⁰.

Otros tipos de técnicas bariátricas también generan reducciones en estas variables; tras el BG se reducen de media en 24,4 y en 32,8 U/L la GOT y la GPT ^{390, 391} respectivamente.

Se han realizado diversos metaanálisis sobre esta temática, que han tratado de determinar los cambios en la GOT y en la GPT tras la cirugía bariátrica y que además han comparado los resultados entre distintas técnicas quirúrgicas. En el metaanálisis realizado por Bowel et al., en el que se incluyeron 29 estudios, se determinó que después de la cirugía bariátrica, se producían unas reducciones medias de 11,36 U/L en GPT y de 3,91 U/L en GOT ³³³. Del mismo modo, en el metaanálisis de Fakhry et al., en el que se incluyeron a 2.374 pacientes, se concluyó que después de la CB, la GOT se redujo en el 32% de los pacientes, mientras que la GPT se redujo en el 62% de los mismos ³³¹.

Este estudio comparó los resultados entre las distintas técnicas quirúrgicas, concluyendo que la GOT mejoró en el 34% de los pacientes sometidos a BG, mientras que esta cifra fue de un 32% en los pacientes sometidos a la banda gástrica ajustable y a la GV ³³¹.

Respecto a la GPT, se mostraron mayores mejoras en los pacientes sometidos a GV y a la banda gástrica ajustable, mejorando un 68% de los mismos, mientras que solamente mejoraron esta variable el 58% de los pacientes sometidos a BG ³³¹.

Estas reducciones pueden ser de gran importancia, ya que como se va a comprobar a continuación, los niveles de GPT y GOT se asocian a la esteatosis hepática.

5. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE LA EHGNA

Actualmente la técnica considerada como método de referencia para determinar la esteatosis hepática es la biopsia hepática. Esta técnica tiene una alta fiabilidad y además, permite diferenciar si existe esteatosis o esteatohepatitis y la presencia de fibrosis y cirrosis³³⁶.

Pero esta técnica presenta ciertas desventajas. Una de las cuales es que solo se analiza una pequeña parte del hígado (1/50.000 de su masa total) ³⁴⁰, lo que puede dificultar la interpretación de resultados, ya que la EHGNA no se distribuye de manera uniforme en todo el hígado, especialmente, el balonamiento hepatocelular ³³⁹. Por otro lado, la biopsia hepática es un método invasivo que puede derivar en complicaciones como dolor, infección, sangrado o lesión de otros órganos ³⁹². De hecho, algunos estudios han comprobado que se pueden producir complicaciones mayores en hasta un 6,4% de los casos y con una tasa de mortalidad de hasta un 1,6% ³⁴¹.

Por último, la biopsia hepática presenta un coste más elevado que otras técnicas y ciertas dificultades en su realización.

Por estos motivos, se deben encontrar otras técnicas fiables y no invasivas para poder determinar el grado de esteatosis hepática. Uno de los objetivos principales del presente estudio ha sido determinar si otros métodos de diagnóstico de la EHGNA, como la

ecografía y la TCMD, pueden ser válidos. Para ello, se ha tomado como método de referencia la cuantificación de lípidos intrahepatocitarios mediante RM y se han asociado estos resultados con los resultados obtenidos mediante ecografía y TCMD.

En este estudio, la resonancia magnética ha sido tomada como método de referencia debido a la alta fiabilidad que presenta, siendo superior a la ecografía y la TCMD ³⁹³. A su vez, la resonancia magnética presenta otra gran ventaja, y es que puede detectar la EHGNA aunque se presenten bajos niveles de contenido graso, siendo eficaz hasta con niveles de aproximadamente un 3% de grasa hepática ³⁹⁴

Nuestros resultados han mostrado a la ecografía como un método adecuado para evaluar la EHGNA tanto de manera inicial como posterior a la cirugía. En nuestro estudio se han obtenido asociaciones positivas y significativas entre el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios y el grado de esteatosis obtenido mediante ecografía, así como otros resultados que indican la fiabilidad de esta medida. Estos resultados siguen la misma línea que la mayoría de estudios existentes respecto a esta temática. El-Koofy et al. observaron que la ecografía abdominal mostraba una sensibilidad y una especificidad de un 100%, con una precisión de un 82%, para la detección de la EHGNA ³⁹⁵.

En otro estudio se determinó la eficacia de la ecografía para calcular la EHGNA, tomando como referencia la biopsia hepática. Los resultados de este trabajo reportaron un valor predictivo positivo de un 92,5% para el cálculo de la esteatosis hepática y de un 95,2% para la detección de la cirrosis ³⁹⁶. En un metaanálisis realizado sobre esta temática, se incluyeron a 4.720 participantes y se tomó la histología como método de referencia para determinar la EHGNA, comparando esto con la ecografía. Los resultados mostraron a esta técnica como un método completamente válido para determinar la EHGNA, con una sensibilidad de un 84,8% y una especificidad de un 93,6% ³⁴⁹.

Además, la ecografía es accesible y presenta un bajo coste^{336,349}, por lo que su uso parece ser una opción viable, además de presentar alta precisión y seguridad. Como principal limitación, hay que destacar que la ecografía es una técnica operador-dependiente y por tanto existe cierto grado de variabilidad interpersonal y una alta influencia de la experiencia del radiólogo que la efectúa.

En este estudio también se ha analizado la efectividad de la TCMD para la detección de la EHGNA. A este respecto, la TCMD también se ha mostrado como una técnica válida para el estudio preoperatorio de la EHGNA, mostrando correlaciones altas y positivas tanto para valorar el grado de esteatosis como el volumen hepático. En un estudio realizado en pacientes obesos, se mostró como la TCMD presentaba una asociación alta y significativa con el contenido graso del hígado³⁹⁷, mientras que otros estudios han obtenido resultados similares en pacientes con sobrepeso³⁹⁸.

Nuestros resultados no han mostrado a la TCMD como una medida de gran fiabilidad para determinar la EHGNA después de la cirugía bariátrica, ya que no se han encontrado correlaciones significativas entre el grado de esteatosis hepática calculado mediante TCMD y el grado de esteatosis hepática calculado mediante espectroscopia por resonancia magnética, establecido en este trabajo como método de elección. Desafortunadamente, en la actualidad hay poca evidencia científica que compare la efectividad de las distintas técnicas de diagnóstico de la EHGNA después de la cirugía bariátrica. No obstante, es posible que no se hayan obtenido correlaciones significativas postoperatorias debido a determinados inconvenientes que puede presentar la TCMD.

Los estudios han reportado que la TCMD muestra una sensibilidad de un 82% y una especificidad de un 100%, sin embargo estos valores se obtienen cuando existe una concentración de lípidos intrahepatocitarios superior al 30%³⁹².

Como ha sucedido en el presente trabajo, los pacientes sometidos a cirugía bariátrica han disminuido en gran medida el contenido graso del hígado, mostrando una reducción desde un 14,2% hasta un 4,3% de lípidos intrahepatocitarios. Por tanto, es posible que la TCMD no sea un método adecuado después de la cirugía bariátrica debido al bajo contenido de la grasa hepática que presentan estos pacientes^{348,399}. Aunque puede ser válida en determinados casos, hemos comprobado que la TCMD no alcanza el grado de precisión obtenido mediante resonancia magnética para detectar la EHGNA⁴⁰⁰.

A pesar de todo hay destacar que la TCMD sí que ha mostrado ser un método útil para determinar el volumen hepático, ya que se han encontrado correlaciones altas, positivas y significativas entre el volumen hepático obtenido mediante la resonancia magnética y la TCMD.

6. CORRELACIONES

En nuestro estudio se puede comprobar cómo de manera preoperatoria, los niveles de GOT y GPT muestran correlaciones altas, positivas y significativas con el porcentaje de lípidos intrahepatocitarios (correlaciones con GOT: $r = .742$; correlaciones con CGT: $r = .668$).

Resultados muy similares se han obtenido en otros estudios, como el realizado por Folini et al., en el que también se encontraron correlaciones positivas, altas y significativas entre estas variables y la grasa hepática (correlaciones con GOT: $r = .416$; correlaciones con CGT: $r = .617$)³⁸⁴.

Por lo tanto estos resultados están indicando la utilidad que pueden tener las enzimas hepáticas para determinar la presencia de esteatosis hepática en pacientes con OM.

De hecho, un alto nivel de transaminasas se asocia de manera significativa con la OM y con la enfermedad hepática ^{287,401}.

En nuestro estudio no se mostraron asociaciones entre estas variables a los 6 meses de la GV, siendo estos resultados respaldados por los de otros estudios.

Tras la colocación de una banda gástrica ajustable, se obtuvo una pérdida de peso de aproximadamente 31 kg y se determinaron reducciones significativas de los niveles de esteatosis hepática ⁴⁰². No obstante, en este estudio, los cambios en la concentración de transaminasas no predijeron los cambios en los niveles de esteatosis hepática ⁴⁰². Esta falta de asociación se puede deber, principalmente a la reducción de los niveles de esteatosis hepática. Se tiene que recordar que los resultados de nuestro estudio mostraron una gran mejora en los niveles de esteatosis hepática, encontrándose que, a los 6 meses de la cirugía, solamente el 8,6% de los pacientes padecían de algún grado de esta patología, siendo la mayoría de grado I.

Así que, es posible que estos bajos niveles de esteatosis hepática hayan causado que no se puedan producir asociaciones entre estas variables y las enzimas hepáticas, mostrando que es posible que estas correlaciones no se den en sujetos con un hígado sano.

Aunque las enzimas hepáticas se pueden emplear para determinar la existencia de esteatosis hepática en sujetos con obesidad mórbida, es un método con ciertas limitaciones para predecir la mejora de la esteatosis hepática tras la cirugía bariátrica.

No obstante, los resultados de nuestro estudio sí que han mostrado asociaciones altas, positivas y significativas entre los niveles de colesterol total y los lípidos intrahepatocitarios después de la cirugía. A este respecto, parece ser que los lípidos pueden tener un rol importante en el desarrollo de EHGNA.

Por un lado, unos autores han encontrado asociaciones significativas entre la ingesta de alimentos ricos en colesterol y los niveles de EHGNA ⁴⁰³.

Por otro lado, otros autores han concluido que el metabolismo del colesterol en la EHGNA se caracteriza por un incremento en su síntesis endógena y por una disminución de la absorción del mismo, mostrando a su vez, asociaciones positivas entre el contenido graso del hígado y la síntesis del colesterol, y negativas entre la grasa hepática y la absorción de colesterol, independientemente del peso total de los sujetos ⁴⁰⁴.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La incidencia de esteatosis hepática preoperatoria es del 73,9% mediante ecografía, 69,6% mediante TCMD y 63,6% mediante ERM.

La incidencia de esteatosis postoperatoria es del 8,6% mediante todas las técnicas.

- Asumiendo la cuantificación de lípidos intrahepatocitarios mediante espectroscopia por RM como método “gold standard” en la valoración de la esteatosis hepática, preoperatoriamente tanto la ecografía como la TCMD y la ERM muestran un alto rendimiento diagnóstico.

En la valoración postoperatoria, ecografía y ERM mantienen un alto rendimiento diagnóstico, mientras que la TCMD es útil en el diagnóstico de esteatosis pero pierde valor clínico para establecer el grado de la misma, con tendencia a sobreestimarlos.

- La cuantificación de lípidos intrahepatocitarios preoperatoria se correlaciona con los niveles de transaminasas, mientras que la cuantificación de lípidos intrahepatocitarios postoperatoria se correlaciona con los niveles de colesterol sérico.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA

1. Dods, R. F. *Understanding Diabetes: A Biochemical Perspective. Understanding Diabetes: A Biochemical Perspective* (John Wiley & Sons, 2013). doi:10.1002/9781118530665.
2. Papavramidou, N. S., Papavramidis, S. T. & Christopoulou-Aletra, H. Galen on obesity: Etiology, effects, and treatment. *World J. Surg.* **28**, 631–635 (2004).
3. Sellen, D. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *WHO Technical Report* vol. 854 1–452 (1995).
4. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. vol. 2007 http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
5. Rhéaume, C. *et al.* Low cardiorespiratory fitness levels and elevated blood pressure: What is the contribution of visceral adiposity? *Hypertension* **54**, 91–97 (2009).
6. Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K. & Tarui, S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* **36**, 54–59 (1987).
7. Tulloch-Reid, M. K. *et al.* Both subcutaneous and visceral adipose tissue correlate highly with insulin resistance in african americans. *Obes. Res.* **12**, 1352–1359 (2004).
8. Nakamura, T. *et al.* Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* **107**, 239–246 (1994).
9. Matsuzawa, Y. *et al.* Pathophysiology and Pathogenesis of Visceral Fat Obesity. *Obes. Res.* **3**, 187s-194s (1995).
10. Hamdy, O., Porramatikul, S. & Al-Ozairi, E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr. Diabetes Rev.* **2**, 367–73 (2006).
11. Eknoyan, G. Historical Note Adolphe Quetelet (1796 – 1874)— the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transpl.* **23**, 47–51 (2008).
12. Florey, C. The use and interpretation of ponderal index and other weight-height ratios in epidemiological studies. *J. Chronic Dis.* **23**, 93–103 (1970).

13. MacMahon, S. *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* **373**, 1083–1096 (2009).
14. Shen, W. *et al.* Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity (Silver Spring)*. **14**, 727–36 (2006).
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *IDF Consens. Worldw. Defini. Metab. Syndr.* **28**, 1–7 (2005).
16. Cho, B. Y., Seo, D. C., Lin, H. C., Lohrmann, D. K. & Chomistek, A. K. BMI and Central Obesity With Falls Among Community-Dwelling Older Adults. *Am. J. Prev. Med.* **54**, e59–e66 (2018).
17. Consultation, W. H. O. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. 6–8 (2000) doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
18. Myint, P. K., Kwok, C. S., Luben, R. N., Wareham, N. J. & Khaw, K. T. Body fat percentage, body mass index and waist-to-hip ratio as predictors of mortality and cardiovascular disease. *Heart* **100**, 1613–1619 (2014).
19. Hsieh, S. D. & Yoshinaga, H. Do people with similar waist circumference share similar health risks irrespective of height? *Tohoku J. Exp. Med.* **188**, 55–60 (1999).
20. Savva, S. C., Lamnisos, D. & Kafatos, A. G. Predicting cardiometabolic risk: Waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **6**, 403–419 (2013).
21. Li, W.-C. *et al.* Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. *Eur. J. Nutr.* **52**, 57–65 (2013).
22. Browning, L. M., Hsieh, S. D. & Ashwell, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value. *Nutr. Res. Rev.* **23**, 247–69 (2010).
23. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **15**, 288–298 (2019).

24. Wyatt, S. B., Winters, K. P. & Dubbert, P. M. Overweight and obesity: Prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am. J. Med. Sci.* **331**, 166–174 (2006).
25. Chooi, Y. C., Ding, C. & Magkos, F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* **92**, 6–10 (2019).
26. Bentham, J. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* **390**, 2627–2642 (2017).
27. Kelly, T., Yang, W., Chen, C.-S., Reynolds, K. & He, J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int. J. Obes.* **32**, 1431–7 (2008).
28. Basterra-Gortari, F. J., Bes-Rastrollo, M., Ruiz-Canela, M., Gea, A. & Martínez-González, M. Á. Tendencia de la prevalencia de obesidad y diabetes en adultos españoles, 1987-2012. *Med. Clin. (Barc).* **148**, 250–256 (2017).
29. Ahrens, W. *et al.* Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int. J. Obes.* **38**, S99–S107 (2014).
30. García, E. *et al.* Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 2 a 16 años. *Endocrinol. y Nutr.* **60**, 121–126 (2013).
31. Bhaskaran, K., dos-Santos-Silva, I., Leon, D. A., Douglas, I. J. & Smeeth, L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **6**, 944–953 (2018).
32. Lear, S. A. & Wu, C. H. Prevalence and trends of adult obesity in the US, 1999-2012. *ISRN Obes.* **2014**, 1–6 (2014).
33. Lung, T., Jan, S., Tan, E. J., Killedar, A. & Hayes, A. Impact of overweight, obesity and severe obesity on life expectancy of Australian adults. *Int. J. Obes.* **43**, 782–789 (2019).
34. Basterra-Gortari, F. J. *et al.* Increasing trend in the prevalence of morbid obesity in Spain: from 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years. *Rev. española Cardiol.* **64**, 424–6 (2011).

35. Ward, Z. J. *et al.* Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N. Engl. J. Med.* **381**, 2440–2450 (2019).
36. Hall, K. D. *et al.* Energy balance and its components: Implications for body weight regulation. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 989–994 (2012).
37. Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y. & Meyre, D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci* **130**, 943–986 (2016).
38. Vaisse, C. *et al.* Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* **106**, 253–262 (2000).
39. Farooqi, I. S. & O’Rahilly, S. Genetic factors in human obesity. *Obes. Rev.* **8**, 37–40 (2007).
40. Li, S. *et al.* Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **91**, 184–190 (2010).
41. Bouchard, C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: Defining the fundamentals. *Obesity* **16**, 5–10 (2008).
42. Swinburn, B. A. *et al.* The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* **378**, 804–814 (2011).
43. Pearce, L. R. *et al.* KSR2 Mutations Are Associated with Obesity , Insulin Resistance , and Impaired Cellular Fuel Oxidation. *Cell* **155**, 765–777 (2013).
44. Heymsfield, S. B. & Wadden, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* **376**, 254–266 (2017).
45. Garcia-Moreno Nisa, F; Galindo Álvarez, J; Torres Alemán, A; Carda Abella, P. *Cirugía de revisión. Guia de la Cirugía de la Obesidad* (2012).
46. McPherson, R. Genetic contributors to obesity. *Can J Cardiol* **23**, 23A-27A (2007).
47. Singh, R. K., Kumar, P. & Mahalingam, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes rendus - Biol.* **340**, 87–108 (2017).
48. Rankinen, T. *et al.* The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity* **14**, 529–644 (2006).

49. Juul, F. & Hemmingsson, E. Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in Sweden between 1960 and 2010. *Public Health Nutr.* **18**, 3096–107 (2015).
50. Monteiro, C. A., Moubarac, J. C., Cannon, G., Ng, S. W. & Popkin, B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes. Rev.* **14**, 21–28 (2013).
51. Steele, E. M. *et al.* Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* **6**, e009892 (2016).
52. Kenney, E. L. & Gortmaker, S. L. United States Adolescents' Television, Computer, Videogame, Smartphone, and Tablet Use: Associations with Sugary Drinks, Sleep, Physical Activity, and Obesity. *J. Pediatr.* **182**, 144–149 (2017).
53. Guyenet, S. J. & Schwartz, M. W. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: Implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 745–755 (2012).
54. Vasilevska, A. & Rechkoska, G. Global and Regional Food Consumption Patterns and Trends. *Procedia-Social Behav. Sci.* **44**, 363–369 (2012).
55. Brownson, R. C., Boehmer, T. K. & Luke, D. A. DECLINING RATES OF PHYSICAL ACTIVITY IN THE UNITED STATES: What Are the Contributors? *Annu. Rev. Public Health* **26**, 421–443 (2005).
56. Ham, S. a, Martin, S. & Kohl, H. W. Changes in the percentage of students who walk or bike to school-United States, 1969 and 2001. *J. Phys. Act. Health* **5**, 205–215 (2008).
57. Lanningham-Foster, L., Nysse, L. J. & Levine, J. A. Labor saved, calories lost: The energetic impact of domestic labor-saving devices. *Obes. Res.* **11**, 1178–1181 (2003).
58. Norman, G. J. *et al.* Sedentary Behavior and Cardiometabolic Health Associations in Obese 11-13-Year Olds. *Child. Obes.* **13**, 425–432 (2017).
59. Norton, K., Norton, L. & Sadgrove, D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J. Sci. Med. Sport* **13**, 496–502 (2010).

60. Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C. & Manson, J. A. E. Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *J. Am. Med. Assoc.* **289**, 1785–1791 (2003).
61. Ng, S. W. & Popkin, B. M. Time use and physical activity: A shift away from movement across the globe. *Obes. Rev.* **13**, 659–680 (2012).
62. Ozemek, C., Lavie, C. J. & Rognmo, Ø. Global physical activity levels - Need for intervention. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **62**, 102–107 (2019).
63. Whitmore, C. Type 2 diabetes and obesity in adults. *Br. J. Nurs.* **19**, 880–886 (2010).
64. Bays, H. E. *et al.* Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* **7**, 304–383 (2013).
65. Christou, N. V. *et al.* Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann. Surg.* **240**, 416–424 (2004).
66. DeMarco, V. G., Aroor, A. R. & Sowers, J. R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* **10**, 364–76 (2014).
67. Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men. *Diabetes Care* **17**, 961–969 (1994).
68. van Baal, P. H. M., Hoogenveen, R. T., de Wit, G. A. & Boshuizen, H. C. Estimating health-adjusted life expectancy conditional on risk factors: Results for smoking and obesity. *Popul. Health Metr.* **4**, (2006).
69. Peeters, A. *et al.* Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis. *Ann. Intern. Med.* **138**, 24–32 (2003).
70. Vidra, N., Trias-Llimós, S. & Janssen, F. Impact of obesity on life expectancy among different European countries: Secondary analysis of population-level data over the 1975-2012 period. *BMJ Open* **9**, 1–8 (2019).
71. Seravalle, G. & Grassi, G. Obesity and hypertension. *Pharmacol. Res.* **122**, 1–7 (2017).
72. Landsberg, L. *et al.* Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the the obesity society and the American

- society of hypertension. *Obesity* **21**, 8–24 (2013).
73. Wang, Y. & Wang, Q. J. The prevalence of prehypertension and hypertension among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines: New challenges of the old problem. *Arch. Intern. Med.* **164**, 2126–2134 (2004).
74. Garrison, R. J., Kannel, W. B., Stokes, J. & Castelli, W. P. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Prev. Med. (Baltim)*. **16**, 235–251 (1987).
75. Susic, D. & Varagic, J. Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med. Clin. North Am.* **101**, 139–157 (2017).
76. Bauer, G. E. Mortality Patterns in Treated Hypertension. *Drugs* **11**, 39–44 (2011).
77. Roy-Bornstein, C. Obesity and Diabetes: the Twin Epidemics. *AMWA J. Am. Med. Writ. Assoc. J.* **22**, 174–175 (2005).
78. Hodge, A. M., Collins, V. R., Zimmet, P. & Dowse, G. K. Type 2 Diabetes and Obesity. *Epidemiol. Diabetes Mellit.* 273–283 (2003)
doi:10.1002/0470846429.ch19.
79. Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A. & Khan, M. Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **7**, 587–591 (2014).
80. Barrio, R. & Ros, P. Diabetes tipo 2 en población pediátrica española: cifras, pronóstico y posibilidades terapéuticas. *Av. en Diabetol.* **29**, 27–35 (2013).
81. Martín-Ramiro, J. J., Álvarez-Martín, E. & Gil-Prieto, R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med. Clin. (Barc)*. **143**, 150–156 (2014).
82. Misra, A. & Shrivastava, U. Obesity and dyslipidemia in South Asians. *Nutrients* **5**, 2708–2733 (2013).
83. Vega, G. L. Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: Evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **33**, 525–544 (2004).
84. Sjöström, L. *et al.* Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2683–2693 (2004).

85. Franssen, R., Monajemi, H., Stroes, E. S. G. & Kastelein, J. J. P. Obesity and Dyslipidemia. *Med. Clin. North Am.* **95**, 893–902 (2011).
86. Grundy, S. M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2595–2600 (2004).
87. Kini, S., Herron, D. M. & Yanagisawa, R. T. Bariatric Surgery for Morbid Obesity-A Cure for Metabolic Syndrome? *Med. Clin. North Am.* **91**, 1255–1271 (2007).
88. Jagers, J. R. *et al.* Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur. J. Cancer* **45**, 1831–8 (2009).
89. Jones, S. F. Obstructive Sleep Apnea, Insulin Resistance, and Steatohepatitis in Severe Obesity. *Yearb. Med.* 317–318 (2010) doi:10.1016/s0084-3873(10)79900-4.
90. Rowley, J. A., Lareau, S., Fahy, B. F., Garvey, C. & Sockrider, M. What is obstructive sleep apnea in adults? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **196**, p1–p2 (2017).
91. Jehan, S. *et al.* Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2017).
92. Joshi, G. P. Obesity and obstructive sleep apnea. *AORN J.* **97**, 184–185 (2013).
93. Peppard, P. E. *et al.* Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* **177**, 1006–1014 (2013).
94. Resta, O. *et al.* Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int. J. Obes.* **25**, 669–675 (2001).
95. Drager, L. F. *et al.* The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* **5**, 1–8 (2010).
96. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J. & Skatrud, J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *J. Am. Med. Assoc.* **284**, 3015–3021 (2000).
97. Drager, L. F., Togeiro, S. M., Polotsky, V. Y. & Lorenzi-Filho, G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J.*

- Am. Coll. Cardiol.* **62**, 569–576 (2013).
98. Akther, J., Nurun Nabi, A. H. M. & Ebihara, A. Heavy metals as environmental risk factors for cardiovascular diseases: From the perspective of the renin angiotensin aldosterone system and oxidative stress. *Rev. Agric. Sci.* **7**, 68–83 (2019).
 99. Lavie, C. J., McAuley, P. A., Church, T. S., Milani, R. V. & Blair, S. N. Obesity and cardiovascular diseases: Implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 1345–1354 (2014).
 100. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M. & Castelli, W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* **67**, 968–977 (1983).
 101. Dhana, K. *et al.* Obesity in older adults and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Int. J. Obes.* **40**, 1535–1540 (2016).
 102. Mandviwala, T., Khalid, U. & Deswal, A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr. Atheroscler. Rep.* **18**, (2016).
 103. Yang, Z.-J. *et al.* Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *Eur. Heart J.* **33**, 213–20 (2012).
 104. Park, J., Morley, T. S., Kim, M., Clegg, D. J. & Scherer, P. E. Tumour Progression and Recurrence. *Nat. Publ. Gr.* **10**, 455–465 (2014).
 105. Steenland, K., Nowlin, S. & Palu, S. Cancer Incidence in the National Health and Nutrition Survey I Follow-Up Data: Diabetes, Cholesterol, Pulse, and Physical Activity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **4**, 807–811 (1995).
 106. Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J. & Hudis, C. A. Obesity and cancer mechanisms: Tumor microenvironment and inflammation. *J. Clin. Oncol.* **34**, 4270–4276 (2016).
 107. Kolb, R., Sutterwala, F. & Zhang, W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2017).
 108. Gallagher, E. J. & LeRoith, D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol. Rev.* **95**, 727–748 (2015).

109. Gaudet, M. M. *et al.* Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res. Treat.* **130**, 587–597 (2011).
110. Protani, M., Coory, M. & Martin, J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-Analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **123**, 627–635 (2010).
111. Calle, E. 1, Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* **348**, 687–696 (2015).
112. Milaneschi, Y., Simmons, W. K., van Rossum, E. F. C. & Penninx, B. W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol. Psychiatry* **24**, 18–33 (2019).
113. Milaneschi, Y. *et al.* Genetic association of major depression with a typical features and obesity-related immunometabolic dysregulations. *JAMA Psychiatry* **74**, 1214–1225 (2017).
114. Milaneschi, Y. *et al.* Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Mol. Psychiatry* **21**, 516–522 (2016).
115. Abou Abbas, L., Salameh, P., Nasser, W., Nasser, Z. & Godin, I. Obesity and symptoms of depression among adults in selected countries of the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Obes.* **5**, 2–11 (2015).
116. Mannan, M., Mamun, A., Doi, S. & Clavarino, A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One* **11**, e0157240 (2016).
117. Whitaker, B. N. *et al.* Impact of Degree of Obesity on Sleep, Quality of Life, and Depression in Youth. *J. Pediatr. Heal. Care* **32**, e37–e44 (2018).
118. Torres, K. D. P., Rosa, M. L. G. & Moscovitch, S. D. Gender and obesity interaction in quality of life in adults assisted by family doctor program in Niterói, Brazil. *Cienc. e Saude Coletiva* **21**, 1617–1624 (2016).
119. Larsson, U., Karlsson, J. & Sullivan, M. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life - A Swedish population study. *Int. J. Obes.* **26**, 417–

- 424 (2002).
120. Huang, I. C., Frangakis, C. & Wu, A. W. The relationship of excess body weight and health-related quality of life: Evidence from a population study in Taiwan. *Int. J. Obes.* **30**, 1250–1259 (2006).
 121. López-García, E. *et al.* Relation between body weight and health-related quality of life among the elderly in Spain. *Int. J. Obes.* **27**, 701–709 (2003).
 122. García-Mendizábal, M. J. *et al.* Role of educational level in the relationship between Body Mass Index (BMI) and health-related quality of life (HRQL) among rural Spanish women. *BMC Public Health* **9**, 1–10 (2009).
 123. Livingston, E. H. Procedure incidence and in-hospital complication rates of bariatric surgery in the United States. *Am J Surg* **188**, 105–110 (2004).
 124. Goergen, M. *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic vertical banded gastroplasty : results of a 2-year follow-up study. *Surg Endosc* **21**, 659–664 (2007).
 125. Jonathan, F., Kole, K. L., Yenumula, P. R. & English, W. J. Predicting Risk for Serious Complications With Bariatric Surgery Results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. *Ann Surg* **254**, 633–640 (2011).
 126. Schwartz, A. R. *et al.* Obesity and obstructive sleep apnea: Pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **5**, 185–192 (2008).
 127. Caiazzo, R. *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Surg* **260**, 893–899 (2014).
 128. Machado, M., Marques-vidal, P. & Cortez-pinto, H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* **45**, 600–606 (2006).
 129. Losekann, A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in severe obese patients, subjected to bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* **50**, 285–289 (2013).
 130. Reha, J., Lee, S. & Hofmann, L. J. Prevalence and predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery: a Department of Defense experience. *Am Surg* **80**, 595–599 (2014).
 131. Cordeiro, L. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis on preoperative period of gastric

- bypass: lack of correlation with degree of obesity. *Arq Bras Cir Dig* **26**, 39–42 (2013).
132. Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H. & Graubard, B. I. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **309**, 71–82 (2013).
 133. Kitahara, C. M. *et al.* Association between Class III Obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med.* **11**, (2014).
 134. Schumock, G. T. *et al.* National trends in prescription drug expenditures and projections for 2019. *Am. J. Heal. Pharm.* **76**, 1105–1121 (2019).
 135. Widomska Justyna. Prevalence and Medical Costs of Chronic Diseases Among Adult Medicaid Beneficiaries. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2017).
 136. Kim, D. D. & Basu, A. Estimating the Medical Care Costs of Obesity in the United States: Systematic Review, Meta-Analysis, and Empirical Analysis. *Value Heal.* **19**, 602–613 (2016).
 137. Lee, C. M. Y. *et al.* The cost of diabetes and obesity in Australia. *J. Med. Econ.* **21**, 1001–1005 (2018).
 138. Singh, K., Russell-Mayhew, S., von Ranson, K. & McLaren, L. Is there more to the equation? Weight bias and the costs of obesity. *Can. J. Public Heal.* **110**, 17–20 (2019).
 139. Hernández, Á. *et al.* Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev. Española Cardiol. (English Ed.)* **72**, 916–924 (2019).
 140. Nordmann, A. J. *et al.* Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **166**, 285–293 (2006).
 141. Fock, K. M. & Khoo, J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 59–63 (2013).
 142. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very Low-Calorie Diets. *Jama* **270**, 967–974 (1993).

143. Sagayama, H. *et al.* Effects of rapid weight loss and regain on body composition and energy expenditure. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **39**, 21–27 (2014).
144. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43 - PubMed - NCBI. (2014).
145. Jane, L. *et al.* Intermittent fasting interventions for the treatment of overweight and obesity in adults aged 18 years and over: a systematic review protocol. *JBIM database Syst. Rev. Implement. reports* **13**, 60–68 (2015).
146. Urdampilleta, A., Vicente-Salar, N. & Martínez-Sanz, J. Necesidades proteicas de los deportistas y pautas diético-nutricionales para la ganancia de masa muscular. *Rev. Española Nutr. Humana y Dietética ...* **16**, 25–35 (2012).
147. Caspersen, C. J., Powell, K. E. & Christenson, G. M. Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Heal. Rep* **100**, 126–131 (1985).
148. Medicine, A. C. of S. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* (2013).
149. Yannakoulia, M., Poulimeneas, D., Mamalaki, E. & Anastasiou, C. A. Dietary modifications for weight loss and weight loss maintenance. *Metabolism.* **92**, 153–162 (2019).
150. Wu, T., Gao, X., Chen, M. & Van Dam, R. M. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: A meta-analysis: Obesity Management. *Obes. Rev.* **10**, 313–323 (2009).
151. Clark, J. E. Diet, exercise or diet with exercise: Comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Metab. Disord.* **14**, 31 (2015).
152. Donnelly, J. E. *et al.* Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* vol. 41 459–471 (2009).
153. Johansson, K., Neovius, M. & Hemmingsson, E. Effects of anti-obesity drugs,

- diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* **99**, 14–23 (2014).
154. Stiegler, P. & Cunliffe, A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sport. Med.* **36**, 239–262 (2006).
 155. Shahul S, Tung A, Minhaj M, Nizamuddin J, Wenger J, Mahmood E, Mueller A, Shaefi S, Scavone B, Kociol R D, Talmor D, Rana S, 2017. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2017).
 156. Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C. & Lau, D. C. W. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *Br. Med. J.* **335**, 1194–1199 (2007).
 157. Carr, R. M., Oranu, A., & Khungar, V. Effects of Weight Loss Medications on Cardiometabolic Risk Profiles: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2016).
 158. Ozcelik, O., Ozkan, Y., Algul, S. & Colak, R. Beneficial effects of training at the anaerobic threshold in addition to pharmacotherapy on weight loss, body composition, and exercise performance in women with obesity. *Patient Prefer. Adherence* **9**, 999–1004 (2015).
 159. Krul, I. M. *et al.* Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity. *N. Engl. J. Med.* 687–696 (2015)
doi:10.1056/NEJMoa1505949.
 160. Ruiz-Tovar, J. *et al.* Adherencia pre y postoperatoria a la dieta mediterránea y su efecto sobre la pérdida de peso y el perfil lipídico en pacientes obesos mórbidos sometidos a gastrectomía vertical como procedimiento bariátrico. *Nutr. Hosp.* **30**, 756–762 (2014).
 161. Sarwer, D. B. *et al.* Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence, and weight loss after gastric bypass surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **4**, 640–646 (2008).
 162. Wiklund, M., Olsén, M. F., Olbers, T. & Cider, Å. Physical fitness and physical

- activity in swedish women before and one year after roux-en-y gastric bypass surgery. *Open Obes. J.* **6**, 38–43 (2015).
163. Bond, D. S. *et al.* Intervention-related increases in preoperative physical activity are maintained 6-months after Bariatric surgery: results from the bari-active trial. *Int. J. Obes.* 1–18 (2016) doi:10.1038/ijo.2016.237.
164. Bond, D. S. *et al.* Objective assessment of time spent being sedentary in bariatric surgery candidates. *Obes. Surg.* **21**, 811–814 (2011).
165. Bond, D. *et al.* Objective Quantification of Physical Activity in Bariatric Surgery Candidates and Normal-Weight Controls. *Surg Obes Relat Dis* **6**, 72–78 (2010).
166. Sasaki, A., Wakabayashi, G. & Yonei, Y. Current status of bariatric surgery in Japan and effectiveness in obesity and diabetes. *J. Gastroenterol.* **49**, 57–63 (2014).
167. Jaunoo, S. & Southall, P. Bariatric surgery. *Obes. Surg.* **8**, 86–89 (2010).
168. Baker, M. T. The History and Evolution of Bariatric Surgical Procedures. *Surg Clin North Am* **91**, 1181–1201 (2011).
169. González-gonzález, J. J., Sanz-álvarez, L. & García, C. La obesidad en la historia de la cirugía. *Cir Esp* **84**, 188–195 (2008).
170. Angrisani, L. *et al.* Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes. Surg.* **25**, 1822–1832 (2015).
171. De Aquino, L. A., Pereira, S. E., De Souza Silva, J., Sobrinho, C. J. S. & Ramalho, A. Bariatric surgery: Impact on body composition after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.* **22**, 195–200 (2012).
172. Adamczyk, P. *et al.* Bone mineral density and body composition after laparoscopic sleeve gastrectomy in men: A short-term longitudinal study. *Int. J. Surg.* **23**, 101–107 (2015).
173. Belfiore, A. *et al.* Short-Term Changes in Body Composition and Response to Micronutrient Supplementation After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* **25**, 2344–2351 (2015).
174. Ricci, C. *et al.* Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with

- 5-year follow-up. *Obes. Surg.* **25**, 397–405 (2015).
175. Chang, S.-H. *et al.* The effectiveness and risks of bariatric surgery. *JAMA Surg.* **149**, 275–287 (2014).
176. Lazzati, A. *et al.* Reduction in early mortality outcomes after bariatric surgery in France between 2007 and 2012: A nationwide study of 133,000 obese patients. *Surg. (United States)* **159**, 467–474 (2016).
177. Angrisani, L. *et al.* IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes. Surg.* **28**, 3783–3794 (2018).
178. Blackburn, G. L. *et al.* Expert panel on weight loss surgery: executive report update. *Obesity (Silver Spring)*. **17**, 842–862 (2009).
179. Scopinaro, N. Why the Operation I Prefer is Biliopancreatic Diversion (BPD). *Obes. Surg. Incl. Laparosc. Allied Care* **1**, 307–309 (1991).
180. DeMaria, E. & Jamal, M. Surgical options for obesity. *Gastroenterol. Clin North Am* **34**, 127–42 (2005).
181. Broberger, C. Brain regulation of food intake and appetite: Molecules and networks. *J. Intern. Med.* **258**, 301–327 (2005).
182. Korbonits, M. & Grossman, A. B. Ghrelin: Update on a novel hormonal system. *Eur. J. Endocrinol.* **151**, 67–70 (2004).
183. Frühbeck, G. *et al.* The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes. Surg.* **14**, 606–612 (2004).
184. Blanco-Engert, R., Weiner, S., Pomhoff, I., Matkowitz, R. & Weiner, R. A. Outcome after Laparoscopic Adjustable Gastric Banding, Using the Lap-Band® and the Heliogast® Band: A Prospective Randomized Study. *Obes. Surg.* **13**, 776–779 (2003).
185. Alvarez, V. *et al.* Mechanisms of long-term weight regain in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Nutrition* **32**, 303–308 (2016).
186. Angrisani, L., Cutolo, P. P., Formisano, G., Nosso, G. & Vitolo, G. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **9**, 405–413 (2013).

187. Himpens, J., Dapri, G. & Cadière, G. B. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: Results after 1 and 3 years. *Obes. Surg.* **16**, 1450–1456 (2006).
188. Dixon, J. B. *et al.* Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA* **299**, 316–23 (2008).
189. Cottam, D. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* **20**, 859–863 (2006).
190. Weiner, R. A. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy - Influence of sleeve size and resected gastric volume. *Obes. Surg.* **17**, 1297–1305 (2007).
191. Mitchell, J. E. *et al.* Eating behavior and eating disorders in adults before bariatric surgery. *Int. J. Eat. Disord.* **48**, 215–222 (2015).
192. El Chaar, M. *et al.* Does patient compliance with preoperative bariatric office visits affect postoperative excess weight loss? *Surg. Obes. Relat. Dis.* **7**, 743–748 (2011).
193. Quezada, N. *et al.* Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Conversion to Roux-en-Y Gastric Bypass: Experience in 50 patients after 1 to 3 years of follow-up. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **12**, 1611–1615 (2016).
194. Homan, J. *et al.* Secondary surgery after sleeve gastrectomy: Roux-en-Y gastric bypass or biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **11**, 771–777 (2015).
195. Braghetto, I. *et al.* Is laparoscopic sleeve gastrectomy an acceptable primary bariatric procedure in obese patients? Early and 5-year postoperative results. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* **22**, 479–86 (2012).
196. Freire, R. H., Borges, M. C., Alvarez-Leite, J. I. & Toulson Davisson Correia, M. I. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition* **28**, 53–8 (2012).
197. Melissas, J. *et al.* Sleeve gastrectomy - A restrictive procedure? *Obes. Surg.* **17**, 57–62 (2007).
198. Khwaja, H. A. & Bonanomi, G. Bariatric surgery: techniques, outcomes and

- complications. *Curr. Anaesth. Crit. Care* **21**, 31–38 (2010).
199. O'Brien, P. E. *et al.* Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **144**, 625–633 (2006).
200. Guida, B. *et al.* Laparoscopic gastric banding and body composition in morbid obesity. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **15**, 198–203 (2005).
201. Pontiroli, A. E. *et al.* Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: A 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* **28**, 2703–2709 (2005).
202. Morino, M., Toppino, M., Bonnet, G. & del Genio, G. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding versus vertical banded gastroplasty in morbidly obese patients: a prospective randomized controlled clinical trial. *Ann. Surg.* **238**, 835–41; discussion 841-2 (2003).
203. Fan, J. *et al.* Effects of laparoscopic adjustable gastric banding on weight loss, metabolism, and obesity-related comorbidities: 5-year results in China. *Obes. Surg.* **24**, 891–896 (2014).
204. Michalik, M., Lech, P., Bobowicz, M., Orlowski, M. & Lehmann, A. A 5-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding-focus on outcomes, complications, and their management. *Obes. Surg.* **21**, 1682–1686 (2011).
205. Ariza, M. F., Javier, V. F., Aguilar-diosdado, M. & Salud, S. A. De. Gastrectomía vertical : la técnica quirúrgica bariátrica más utilizada en la actualidad. *Cir Andal* **30**, 455–64 (2019).
206. Brethauer, S. A. *et al.* Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Surg.* **258**, 628–36; discussion 636-7 (2013).
207. Arias, E., Martínez, P. R., Ka Ming Li, V., Szomstein, S. & Rosenthal, R. J. Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity. *Obes. Surg.* **19**, 544–548 (2009).
208. Benaiges, D. *et al.* Impact of restrictive (Sleeve Gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (roux-en-y gastric bypass) on lipid profile. *Obes. Surg.* **22**, 1268–1275 (2012).

209. Rawlins, L., Rawlins, M. P., Brown, C. C. & Schumacher, D. L. Sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of a single institution. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **9**, 21–25 (2013).
210. Brethauer, S. A., Hammel, J. P. & Schauer, P. R. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **5**, 469–475 (2009).
211. Boza, C. *et al.* Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **10**, 1129–1134 (2014).
212. Magouliotis, D. E., Tasiopoulou, V. S. & Svokos, A. A. One-Anastomosis Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity : a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* **27**, 2479–2487 (2017).
213. Schneider, J. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass lead to equal changes in body composition and energy metabolism 17 months postoperatively: A prospective randomized trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **12**, 563–570 (2016).
214. Zhang, Y. *et al.* Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity and Related Comorbidities: A Meta-Analysis of 21 Studies. *Obes. Surg.* **25**, 19–26 (2015).
215. Scopinaro, N., Bonalumi, U. & Bachi, V. Bilio-pancreatic bypass for obesity : II. Initial experience in man. *Br. J. Surg.* **66**, 618–620 (1979).
216. Scopinaro, N. *et al.* Biliopancreatic diversion. *World J. Surg.* **22**, 936–946 (1998).
217. Larrad Jiménez, Á. *et al.* Course of metabolic syndrome following the biliopancreatic diversion of Larrad. *Obes. Surg.* **14**, 1176–1181 (2004).
218. Meyer, G., Schuhmann, P., Peters, J. & Karcz, W. K. Malnutrition nach biliopankreatischer teilung - postoperative maßnahmen und komplikationen. *Obes. Facts* **4**, 34–38 (2011).
219. Karcz, W. K. & Thomusch, O. The Biliopancreatic Diversion. in *Principles of Metabolic Surgery* 248–260 (2012). doi:10.1007/978-3-642-02411-5.
220. Ballesteros-Pomar, M. D. *et al.* Biliopancreatic Diversion for Severe Obesity:

- Long-Term Effectiveness and Nutritional Complications. *Obes. Surg.* **26**, 38–44 (2016).
221. Baltasar, A., Bou, R., Pérez, N., Serra, C. & Bengochea, M. Veinticinco años de cruce duodenal. Cómo cambiar al cruce. *Nutr. Hosp.* **36**, 1278–87 (2019).
222. Hess, D. S. & Hess, D. W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes. Surg.* **8**, 267–282 (1998).
223. Baltasar, A., Serra, C., Pérez, N., Bou, R. & Bengochea, M. Clinical Hepatic Impairment after the Duodenal Switch. *Obes. Surg.* **14**, 77–83 (2004).
224. Spartalis, E. *et al.* Post-thyroidectomy hypocalcemia in patients with history of bariatric operations: Current evidence and management options. *In Vivo (Brooklyn)*. **33**, 1373–1379 (2019).
225. Serra, C. & Baltasar, A. INDICACIONES Y DETALLES TÉCNICOS CRUCE DUODENAL. 107–115.
226. Park, C. H. *et al.* Comparative Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Obes. Surg.* **29**, 2180–2190 (2019).
227. O'Brien, P. E., Mcphail, T., Chaston, T. B. & Dixon, J. B. Systematic Review of Medium Term Weight loss after Bariatric Surgery. *Obes Surg* **16**, 1032–1040 (2006).
228. O'Brien, P. E. *et al.* Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes. Surg.* **29**, 3–14 (2019).
229. Hedberg, J., Sundström, J. & Sundbom, M. Duodenal switch versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: systematic review and meta-analysis of weight results, diabetes resolution and early complications in single-centre comparisons. *Obes. Rev.* **15**, 555–563 (2014).
230. Buchwald, H. *et al.* Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* **292**, 1724–1737 (2004).
231. Sudan, R. & Jain-Spangler, K. Tailoring Bariatric Surgery: Sleeve Gastrectomy,

- Roux-en-Y Gastric Bypass and Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* **28**, 956–961 (2018).
232. Yu, J. *et al.* The Long-Term Effects of Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Evidence. *Obes. Surg.* **25**, 143–158 (2015).
233. Buchwald, H. *et al.* Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Med.* **122**, (2009).
234. Magouliotis, D. E., Tasiopoulou, V. S. & Tzovaras, G. One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity : a meta-analysis. 159–169 (2018) doi:10.1111/cob.12246.
235. Carrasco, F. *et al.* Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes. Surg.* **19**, 41–46 (2009).
236. Abdeen, G. & le Roux, C. W. Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. Review. *Obes. Surg.* **26**, 410–421 (2016).
237. Chang, S. *et al.* The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* **149**, 275–287 (2014).
238. Frutos, M. D., Luján, J., Hernández, Q., Valero, G. & Parrilla, P. Results of laparoscopic gastric bypass in patients ≥ 55 years old. *Obes. Surg.* **16**, 461–464 (2006).
239. PORIES, W. J., FLICKINGER, E. G., MEELHEIM, D., VAN RIJ, A. M. & THOMAS, F. T. The Effectiveness of Gastric Bypass Over Gastric Partition in Morbid Obesity. *Annals of Surgery* vol. 196 389–399 (1982).
240. Black, D. W., Goldstein, R. B. & Mason, E. E. Psychiatric Diagnosis and Weight Loss following Gastric Surgery for Obesity. *Obes. Surg.* **13**, 746–751 (2003).
241. Sugerman, H. J., Starkey, J. V. & Birkenhauer, R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. *Annals of Surgery* vol. 205 613–624 (1987).

242. Ricci, C. *et al.* Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type II Diabetes, Hypertension and Hyperlipidemia: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study with 5-Year Follow-Up. *Obes. Surg.* **25**, 397–405 (2015).
243. Brethauer, S. A. *et al.* Systematic review on reoperative bariatric surgery American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Revision Task Force. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **10**, 952–972 (2014).
244. Otto, M. *et al.* Postoperative Changes in Body Composition—Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis and Magnetic Resonance Imaging in Bariatric Patients. *Obes. Surg.* **25**, 302–309 (2015).
245. Bazzocchi, A. *et al.* Visceral Fat and Body Composition Changes in a Female Population After RYGBP: a Two-Year Follow-Up by DXA. *Obes. Surg.* **25**, 443–451 (2015).
246. Otto, M. *et al.* Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Lead to Comparable Changes in Body Composition after Adjustment for Initial Body Mass Index. *Obes. Surg.* **26**, 479–485 (2015).
247. Valezi, A. C., Junior, J. M., De Menezes, M. A., De Brito, E. M. & De Souza, S. A. F. Weight loss outcome after silastic ring Roux-en-Y gastric bypass: 8 years of follow-up. *Obes. Surg.* **20**, 1491–1495 (2010).
248. Golzarand, M., Toolabi, K. & Farid, R. The bariatric surgery and weight losing: a meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults. *Surg. Endosc.* **31**, 4331–4345 (2017).
249. De Luis, D. A. *et al.* Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: Three years of follow-up. *Ann. Nutr. Metab.* **53**, 234–239 (2009).
250. Dogan, K. *et al.* Long-Term Effects of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Diabetes Mellitus, Hypertension and Dyslipidaemia in Morbidly Obese Patients. *Obes. Surg.* **24**, 1835–1842 (2014).
251. Tovar, J. R. *et al.* Long-term follow-up after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass versus one-anastomosis gastric bypass : a prospective randomized comparative study of weight loss and remission of comorbidities.

- Surg. Endosc.* **33**, 401–410 (2018).
252. Weng, T. C., Chang, C. H., Dong, Y. H., Chang, Y. C. & Chuang, L. M. Anaemia and related nutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **5**, 1–11 (2015).
253. Antoniewicz, A. *et al.* Nutritional Deficiencies in Patients after Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy during 12-Month Follow-Up. *Obes. Surg.* **29**, 3277–3284 (2019).
254. Kwon, Y. *et al.* Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **10**, 589–597 (2014).
255. Stein, E. M. & Silverberg, S. J. Bone Loss After Bariatric Surgery: Causes, Consequences and Management. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**, 165–174 (2014).
256. Carey, D. G., Pliego, G. J. & Raymond, R. L. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes. Surg.* **16**, 1602–1608 (2006).
257. Andreu, A., Moizé, V., Rodríguez, L., Flores, L. & Vidal, J. Protein intake, body composition, and protein status following bariatric surgery. *Obes. Surg.* **20**, 1509–1515 (2010).
258. Ciangura, C. *et al.* Dynamics of change in total and regional body composition after gastric bypass in obese patients. *Obes. (Silver Spring)* **18**, 760–5 (2010).
259. Parr, E. B., Coffey, V. G. & Hawley, J. A. ‘Sarcobesity’: A metabolic conundrum. *Maturitas* **74**, 109–113 (2013).
260. Calleja-Fernández, A. *et al.* Relationship Between Diet and Body Composition After Biliopancreatic Diversion. *Obes. Surg.* **25**, 2093–2099 (2015).
261. O’Brien, P. E. Bariatric surgery: Mechanisms, indications and outcomes. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **25**, 1358–1365 (2010).
262. Tiniakos, D. G., Vos, M. B. & Brunt, E. M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathology and Pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **5**, 145–171 (2010).
263. Demir, M., Lang, S. & Steffen, H. M. Nonalcoholic fatty liver disease - current

- status and future directions. *J. Dig. Dis.* **16**, 541–557 (2015).
264. Liu, W., Baker, R. D., Bhatia, T., Zhu, L. & Baker, S. S. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell. Mol. Life Sci.* **73**, 1969–1987 (2016).
265. Sweet, P. H., Khoo, T. & Nguyen, S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Prim. Care - Clin. Off. Pract.* **44**, 599–607 (2017).
266. Rowe, I. A. Too much medicine: overdiagnosis and overtreatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **3**, 66–72 (2018).
267. Alexander, M. *et al.* Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* **16**, 1–11 (2018).
268. Allen, A. M. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology* **67**, 1726–1736 (2018).
269. Younossi, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* **64**, 73–84 (2016).
270. Estes, C. *et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J. Hepatol.* **69**, 896–904 (2018).
271. Anderson, E. L. *et al.* The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **10**, (2015).
272. Labrecque, D. R. *et al.* World gastroenterology organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* **48**, 467–473 (2014).
273. Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z. & Sanyal, A. J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* **67**, 123–133 (2018).
274. Cao, Y. N. *et al.* Maladaptive coping, low self-efficacy and disease activity are associated with poorer patient-reported outcomes in inflammatory bowel disease. *Saudi J. Gastroenterol.* **25**, 159–167 (2019).

275. Ekstedt, M. *et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* **61**, 1547–1554 (2015).
276. Sookoian, S. & Pirola, C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J. Hepatol.* **49**, 600–607 (2008).
277. Wang, X. *et al.* Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 394-402.e1 (2014).
278. Charlton, M. R. *et al.* Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* **141**, 1249–1253 (2011).
279. Wong, R. J. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* **148**, 547–555 (2015).
280. Agopian, V. G. *et al.* Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: The new epidemic. *Ann. Surg.* **256**, 624–633 (2012).
281. Sayiner, M. *et al.* Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol.* **3**, 1–5 (2016).
282. David, K. *et al.* Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: Baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* **49**, 1904–1912 (2009).
283. Assimakopoulos, K., Karaivazoglou, K., Tsermpini, E. E., Diamantopoulou, G. & Triantos, C. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J. Psychosom. Res.* **112**, 73–80 (2018).
284. Afendy, A. *et al.* Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **30**, 469–476 (2009).
285. Dan, A. A. *et al.* Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **26**, 815–820 (2007).
286. Adams, L. A. *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A

- population-based cohort study. *Gastroenterology* **129**, 113–121 (2005).
287. Ekstedt, M. *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* **44**, 865–873 (2006).
288. Rafiq, N. *et al.* Long-Term Follow-Up of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 234–238 (2009).
289. Šoderberg, C. *et al.* Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* **51**, 595–602 (2010).
290. Stepanova, M. *et al.* Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig. Dis. Sci.* **58**, 3017–3023 (2013).
291. Becher, C. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Z. Orthop. Unfall.* **152**, 429 (2014).
292. Younossi, Z. M. *et al.* Trends in outpatient resource utilizations and outcomes for medicare beneficiaries with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **49**, 222–227 (2015).
293. Younossi, Z. M. *et al.* The Economic and Clinical Burden of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in the United States and Europe. *Hepatology* **64**, 1577–1586 (2016).
294. O’Hara, J. *et al.* The Cost of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in Europe and USA: the GAIN Study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 316–328 (2020).
295. Weiß, J., Rau, M. & Geier, A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Epidemiology, Clinical Course, Investigation, and Treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* **111**, 447–452 (2014).
296. Younossi, Z. M. *et al.* Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 524-530.e1 (2011).
297. Xu, L. *et al.* Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in community patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ* **2019**, (2019).
298. Sima, A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: A frequent condition in type 2 diabetic patients. *Wien. Klin. Wochenschr.* **126**, 335–340 (2014).

299. Dai, W. *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Med. (United States)* **96**, (2017).
300. Rinella, M. & Charlton, M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology* **64**, 19–22 (2016).
301. Nseir, W., Hellou, E. & Assy, N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* **20**, 9338–9344 (2014).
302. Fan, R., Wang, J. & Du, J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Sci. Rep.* **8**, 1–7 (2018).
303. Yki-Järvinen, H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 901–910 (2014).
304. Miller, E. F. Nutrition Management Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Treatment and Prevention. *Clin. Liver Dis.* **15**, 144–148 (2020).
305. Romero-Gómez, M., Zelber-Sagi, S. & Trenell, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* **67**, 829–846 (2017).
306. Lewis, M. C. *et al.* Change in liver size and fat content after treatment with Optifast® very low calorie diet. *Obes. Surg.* **16**, 697–701 (2006).
307. Barrera, F. & George, J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin. Liver Dis.* **18**, 91–112 (2014).
308. Drenick, E., Simmons, F. & Murphy, J. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N. Engl. J. Med.* **282**, 829–834 (1970).
309. Larson-Meyer, D. E. *et al.* Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity* **16**, 1355–1362 (2008).
310. Huang, M. A. *et al.* One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 1072–1081 (2005).
311. Abenavoli, L. *et al.* Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : The Mediterranean Way. *Int J Env. Res Public Heal.* **16**, 3011 (2019).
312. Ryan, M. C. *et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin

- sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* **59**, 138–143 (2013).
313. Parker, H. M. *et al.* Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* **56**, 944–951 (2012).
314. Hallsworth, K. *et al.* Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Clin. Sci.* **129**, 1097–1105 (2015).
315. Sargeant, J. A. *et al.* The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* **19**, 1446–1459 (2018).
316. Katsagoni, C. N., Georgoulis, M., Papatheodoridis, G. V., Panagiotakos, D. B. & Kontogianni, M. D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* **68**, 119–132 (2017).
317. Orci, L. A. *et al.* Exercise-based Interventions for Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Meta- analysis and Meta-regression. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1398–1411 (2016).
318. Takahashi, Y., Sugimoto, K., Inui, H. & Fukusato, T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* **21**, 3777–3785 (2015).
319. Saffioti, F. *et al.* Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD) (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* **3**, CD011640 (2017).
320. Soresi, M. *et al.* The Prevalence of NAFLD and Fibrosis in Bariatric Surgery Patients and the Reliability of Noninvasive Diagnostic Methods. *Biomed Res. Int.* **2020**, 1–7 (2020).
321. Wissen, J. Van, Bakker, N. & Doodeman, H. J. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery : a Systematic Review. *Obes Surg* **26**, 251–256 (2016).
322. Fris, R. J. Preoperative Low Energy Diet Diminishes Liver Size. *Obes Surg* **14**, 1165–1170 (2004).

323. Martínez-Ramos, D., Salvador-Sanchis, J. L. & Escrig-Ros, J. Pérdida de peso preoperatoria en pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Recomendaciones basadas en la evidencia. *Cir. Esp* **90**, 147–155 (2012).
324. Schwartz, M. L., Drew, R. L. & Chazin-, M. Factors Determining Conversion from Laparoscopic to Open Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg.* **14**, 1193–1197 (2004).
325. Schwartz, M. L., Drew, R. L. & Chazin-Caldie, M. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass : Preoperative Determinants of Prolonged Operative Times , Conversion to Open Gastric Bypasses , and Postoperative Complications. *Obes. Surg.* **13**, 734–738 (2003).
326. Luo, R. B. *et al.* How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD. *Surg Endosc* **32**, 1675–1682 (2019).
327. von Schönfels, W. *et al.* Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surg. Obes. Relat. Dis.* **14**, 1607–1616 (2018).
328. Nickel, F. *et al.* Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up: BariScan Study. *Obes. Surg.* **28**, 1342–1350 (2018).
329. Cazzo, E., Jimenez, L. S., Pareja, J. C. & Chaim, E. A. Effect of Roux-en-y Gastric Bypass on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Evaluated Through NAFLD Fibrosis Score: a Prospective Study. *Obes. Surg.* **25**, 982–985 (2015).
330. Lassailly, G. *et al.* Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* **149**, 379–388 (2015).
331. Fakhry, T. K. *et al.* Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **15**, 502–511 (2019).
332. Mummadi, R. R., Kasturi, K. S., Chennareddygari, S. & Sood, G. K. Effect of Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 1396–1402 (2008).
333. Bower, G. *et al.* Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a

- Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes. Surg.* **25**, 2280–2289 (2015).
334. Froylich, D. *et al.* Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: A comparative study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **12**, 127–131 (2016).
335. Kim, T. H. *et al.* Accuracy of proton magnetic resonance for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Sci. Rep.* **9**, 1–8 (2019).
336. Golabi, P. *et al.* Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 63–71 (2016).
337. Vilar-Gomez, E. & Chalasani, N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J. Hepatol.* **68**, 305–315 (2018).
338. Abdi, W., Millan, J. & Mezey, E. Sampling Variability on Percutaneous Liver Biopsy Sampling. *Clin. Hepatol. Princ. Pract. Hepatobiliary Dis.* **139**, 463–472 (2010).
339. Merat, S. *et al.* Sampling error in histopathology findings of nonalcoholic fatty liver disease: A post mortem liver histology study. *Arch. Iran. Med.* **15**, 418–421 (2012).
340. Sporea, I., Popescu, A. & Sirli, R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.* **14**, 3396–3402 (2008).
341. Thampanitchawong, P. & Piratvisuth, T. Liver biopsy: Complications and risk factors. *World J. Gastroenterol.* **5**, 301–304 (1999).
342. West, J. & Card, T. R. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology* **139**, 1230–1237 (2010).
343. Zhou, J. H., She, Z. G., Li, H. L. & Cai, J. J. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J. Gastroenterol.* **25**, 1307–1326 (2019).
344. Bedogni, G. *et al.* The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* **6**, 1–7 (2006).

345. Poynard, T. *et al.* Diagnostic value of biochemical markers (Nash Test) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* **6**, (2006).
346. Zhou, Y. *et al.* Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1463-1472.e6 (2016).
347. Gallegos-Orozco, J. & Unzueta, A. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Oncol. Gastroenterol. Hepatol. Reports* **2**, 8 (2013).
348. Renelus, B. & Foster, T. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis.* **7**, 45–47 (2016).
349. Hernaez, R. *et al.* Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* **54**, 1082–1090 (2011).
350. Karlas, T. *et al.* Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J. Hepatol.* **66**, 1022–1030 (2017).
351. Li, K. *et al.* Increased Resting Energy Expenditure/Body Weight and Decreased Respiratory Quotient Correlate with Satisfactory Weight Loss After Sleeve Gastrectomy: a 6-Month Follow-Up. *Obes. Surg.* **30**, 1410–1416 (2020).
352. Talebpour, M., Sadid, D., Talebpour, A., Sharifi, A. & Davari, F. V. Comparison of Short-Term Effectiveness and Postoperative Complications: Laparoscopic Gastric Plication vs Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* **28**, 996–1001 (2018).
353. Albanopoulos, K. *et al.* The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss and obesity-associated comorbidities: the results of 3 years of follow-up. *Surg. Endosc.* **30**, 699–705 (2016).
354. Ruiz-Tovar, J. *et al.* Long-term Weight and Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Calibrated with a 50-Fr Bougie. *Obes. Surg.* **26**, 32–37 (2016).
355. da Silva, F. B. L., Gomes, D. L. & e Carvalho, K. M. B. Poor diet quality and postoperative time are independent risk factors for weight regain after Roux-en-Y

- gastric bypass. *Nutrition* **32**, 1–4 (2016).
356. Freire, R. H., Borges, M. C., Alvarez-Leite, J. I. & Toulson Davisson Correia, M. I. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition* **28**, 53–8 (2012).
357. Kruseman, M., Leimgruber, A., Zumbach, F. & Golay, A. Dietary, weight, and psychological changes among patients with obesity, 8 years after gastric bypass. *J. Am. Diet. Assoc.* **110**, 527–34 (2010).
358. Sarwer, D. B. *et al.* A pilot study investigating the efficacy of postoperative dietary counseling to improve outcomes after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **8**, 561–568 (2012).
359. Carrasco, F. *et al.* Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* **17**, 608–616 (2007).
360. Elbasan, O. *et al.* Short term effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on clinical, renal parameters and urinary ngal levels in diabetic and non diabetic obesity. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. **15**, 349–354 (2019).
361. Ashwell, M., Gunn, P. & Gibson, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* vol. 13 275–286 (2012).
362. Bennasar-Veny, M. *et al.* Body Adiposity Index and Cardiovascular Health Risk Factors in Caucasians: A Comparison with the Body Mass Index and Others. *PLoS One* **8**, 1–8 (2013).
363. Kashyap, S. R., Louis, E. S. & Kirwan, J. P. Weight loss as a cure for Type 2 diabetes: Fact or fantasy? *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **6**, 557–561 (2011).
364. Jensen, M. D. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 2985–3023 (2014).
365. Gummesson, A., Nyman, E., Knutsson, M. & Karpefors, M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes. Metab.* **19**, 1295–1305 (2017).

366. Ruiz-Tovar, J. *et al.* Midterm impact of sleeve gastrectomy, calibrated with a 50-Fr bougie, on weight loss, glucose homeostasis, lipid profiles, and comorbidities in morbidly obese patients. *Am. Surg.* **78**, 969–974 (2012).
367. Nautiyal, H. K., Guan, W., Lin, S. & Liang, H. Preoperative predictors of early relapse/no-remission of type-2 diabetes after metabolic surgery in Chinese patients. *Clin. Obes.* **10**, 1–7 (2020).
368. Çetinküner, S. *et al.* The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on morbid obesity and obesity-related comorbidities: A cohort study. *Turkish J. Surg.* **31**, 202–206 (2015).
369. Perathoner, A. *et al.* Significant weight loss and rapid resolution of diabetes and dyslipidemia during short-term follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes. Surg.* **23**, 1966–1972 (2013).
370. Heffron, S. *et al.* Changes in Lipid Profile of Obese Patients following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2016).
371. Van Osdol, A. D., Grover, B. T., Borgert, A. J., Kallies, K. J. & Kothari, S. N. Impact of laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass versus sleeve gastrectomy on postoperative lipid values. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **13**, 399–403 (2017).
372. Hady, H. R. *et al.* Different surgical approaches in laparoscopic sleeve gastrectomy and their influence on metabolic syndrome. *Med. (United States)* **97**, (2018).
373. Schwenger, K. J. P., Fischer, S. E., Jackson, T. D., Okrainec, A. & Allard, J. P. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery: Prevalence and Effect of the Pre-Bariatric Very Low Calorie Diet. *Obes. Surg.* **28**, 1109–1116 (2018).
374. Praveenraj, P. *et al.* Prevalence and Predictors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese South Indian Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* **25**, 2078–2087 (2015).
375. Pereira Lima, M. L. R., Oliveira Mourão, S. C., Costa Diniz, M. T. & Rios Leite, V. H. Hepatic histopathology of patients with morbid obesity submitted to gastric bypass. *Obes. Surg.* **15**, 661–669 (2005).

376. Benjaminov, O. *et al.* The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* **21**, 1423–1427 (2007).
377. Harrison, S. A., Fecht, W., Brunt, E. M. & Neuschwander-Tetri, B. A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* **49**, 80–86 (2009).
378. Holderbaum, M., Casagrande, D. S., Sussenbach, S. & Buss, C. Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **14**, 237–244 (2018).
379. Esquivel, C. M. *et al.* Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Resolves NAFLD: Another Formal Indication for Bariatric Surgery? *Obes. Surg.* **28**, 4022–4033 (2018).
380. Manco, M. *et al.* The Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. *J. Pediatr.* **180**, 31-37.e2 (2017).
381. Lee, Y. *et al.* Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **17**, 1040-1060.e11 (2019).
382. Algooneh, A., Almazeedi, S., Al-Sabah, S., Ahmed, M. & Othman, F. Non-alcoholic fatty liver disease resolution following sleeve gastrectomy. *Surg. Endosc.* **30**, 1983–1987 (2016).
383. Koh, Z. J. *et al.* Improvement in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Score Correlates with Weight Loss in Obese Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Two-Centre Study from an Asian Cohort. *Obes. Surg.* **29**, 862–868 (2019).
384. Folini, L. *et al.* Liver steatosis (LS) evaluated through chemical-shift magnetic resonance imaging liver enzymes in morbid obesity; effect of weight loss obtained with intragastric balloon gastric banding. *Acta Diabetol.* **51**, 361–368 (2014).
385. Hedderich, D. M. *et al.* Effects of Bariatric Surgery on Non-alcoholic Fatty Liver

- Disease: Magnetic Resonance Imaging Is an Effective, Non-invasive Method to Evaluate Changes in the Liver Fat Fraction. *Obes. Surg.* **27**, 1755–1762 (2017).
386. Laursen, T. L. *et al.* Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - From pathophysiology to clinical effects. *World J. Hepatol.* **11**, 138–249 (2019).
387. Sasaki, A. *et al.* Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **5**, (2014).
388. Hui, S. C. N. *et al.* Observed changes in brown, white, hepatic and pancreatic fat after bariatric surgery: Evaluation with MRI. *Eur. Radiol.* **29**, 849–856 (2019).
389. Yeo, S. C., Ong, W. M., Cheng, K. S. A. & Tan, C. H. Weight Loss After Bariatric Surgery Predicts an Improvement in the Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Score. *Obes. Surg.* **29**, 1295–1300 (2019).
390. Cherla, D. V. *et al.* Impact of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Surg. Endosc.* **34**, 2266–2272 (2020).
391. Popov, V. B. *et al.* Effect of Intra-gastric Balloons on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.* **61**, 2477–2487 (2016).
392. Graffigna, M. *et al.* Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *REVISTA ARGENTINA Endocrinol. Y Metab.* **4**, 37–46 (2017).
393. Reeder, S. B., Cruite, I., Hamilton, G. & Sirlin, C. B. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J. Magn. Reson. Imaging* **34**, 729–749 (2011).
394. Fishbein, M. *et al.* Hepatic MRI for fat quantitation: Its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J. Clin. Gastroenterol.* **39**, 619–625 (2005).
395. El-Koofy, N. *et al.* Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur. J. Radiol.* **81**, 3120–3123 (2012).
396. Celle, G. *et al.* Is hepatic ultrasonography a valid alternative tool to liver biopsy?

- report on 507 cases studied with both techniques. *Dig. Dis. Sci.* **33**, 467–471 (1988).
397. Shores, N. J. *et al.* Non-contrasted computed tomography for the accurate measurement of liver steatosis in obese patients. *Dig. Dis. Sci.* **56**, 2145–2151 (2011).
398. Duman, D. G. *et al.* Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: A useful tool for hepatosteatosis assessment? *Dig. Dis. Sci.* **51**, 346–351 (2006).
399. Polyzos, S. A. & Mantzoros, C. S. Necessity for timely noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* **63**, 161–167 (2014).
400. Bhat, V. *et al.* Quantification of liver fat with mDIXON magnetic resonance imaging, comparison with the computed tomography and the biopsy. *J. Clin. Diagnostic Res.* **11**, TC06-TC10 (2017).
401. Clark, J. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 960–967 (2003).
402. Dixon, J. B., Bhathal, P. S. & O'Brien, P. E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: Falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes. Surg.* **16**, 1278–1286 (2006).
403. Enjoji, M., Yasutake, K., Kohjima, M. & Nakamuta, M. Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Significance of Cholesterol. *Int. J. Hepatol.* **2012**, 1–6 (2012).
404. Simonen, P. *et al.* Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity. *J. Hepatol.* **54**, 153–159 (2011).