

## Hígado graso no alcohólico en pacientes candidatos a cirugía bariátrica: descripción y evaluación de los marcadores séricos de fibrosis.

Laura Hernández-Giménez<sup>(1)</sup>, Noelia Pérez-Romero<sup>(1)</sup>, Melissa Arias<sup>(1)</sup>, Diana Horta<sup>(2)</sup>, Joaquín Rodríguez<sup>(1)</sup>, Salvadora Delgado-Rivilla<sup>(1)</sup>.

<sup>1</sup>. Servicio de Cirugía General- Hospital Universitario MútuaTerrassa. <sup>2</sup>. Servicio del Aparato Digestivo - Hospital Universitario MútuaTerrassa

E-mail: laura.her701@gmail.com

Recepción (primera versión): 23-October-2019

Aceptación: 5-Noviembre-2019

Publicación online: N° Abril 2020

### Resumen:

La obesidad se ha convertido en una epidemia a nivel global, relacionándose estrechamente con el aumento de la prevalencia del hígado graso no alcohólico (HGNA).

Éste define un espectro de anomalías histológicas que van desde el simple hígado graso hasta esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en una persona no consumidora de alcohol. La resistencia insulínica es el principal factor relacionado con el HGNA.

La obesidad se considera un estado de inflamación crónica, puesto que el tejido adiposo es una fuente importante de mediadores inflamatorios y adipocinas.

En este artículo describimos la prevalencia y los factores de riesgo de HGNA en pacientes con obesidad mórbida de nuestra serie, evaluando por un lado la relación entre el estado inflamatorio sistémico de pacientes obesos mórbidos según los marcadores inflamatorios de la serie blanca y su asociación con EHNA y por otro la concordancia de los marcadores séricos no invasivos de fibrosis (NAFLD, FIB4, APRI score) con la AP definitiva.

Según nuestros resultados el índice Neutrófilo-Linfocito podría ser una manera fácil de valorar el estado inflamatorio de estos pacientes y NAFLD score no es un buen marcador de fibrosis en pacientes con obesidad mórbida

### Palabras clave:

- Listas de Espera
- Obesidad
- Cirugía Bariátrica
- Gestión en Salud

## Non-alcoholic fatty liver in patients candidates for bariatric surgery: description and evaluation of serum fibrosis markers.

### Summary:

Obesity has become a global epidemic, closely related to the increase in the prevalence of non-alcoholic fatty liver (NAFLD).

It defines a spectrum of histological abnormalities ranging from simple fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in a non-alcohol-consuming person. Insulin resistance is the main factor related to NAFLD.

Obesity is considered a state of chronic inflammation, since adipose tissue is an important source of inflammatory mediators and adipokines.

In this article, we describe the prevalence and risk factors of NAFLD in patients with morbid obesity in our series, evaluating, on the one hand, the relationship between the systemic inflammatory state of morbidly obese patients according to inflammatory markers in the white series and its association with NASH. and on the other hand, the concordance of the non-invasive serum fibrosis markers (NAFLD, FIB4, APRI score) with the definitive AP.

According to our results, the Neutrophil-Lymphocyte index could be an easy way to assess the inflammatory state of these patients, and the NAFLD score is not a good marker of fibrosis in patients with morbid obesity.

### Keywords:

- Waiting Lists
- Obesity
- Bariatric Surgery
- Health Management

## Introducción

Según los datos de la OMS de 2016 más de 1,9 billones de adultos presentaban sobrepeso y, de ellos, 650 millones eran obesos, triplicándose la obesidad en los últimos 45 años(1).

Además, el aumento de incidencia de la obesidad y la gravedad de la misma conduce al desarrollo del síndrome metabólico y comorbilidades, incluyendo entre otras la diabetes mellitus tipo 2 (DM), el hígado graso no alcohólico (HGNA), la hipertensión arterial (HTA), dislipidemia (DLP), etc...conduciendo en global a un aumento de la mortalidad en la población obesa(2).

El HGNA se define como la presencia de grasa excesiva en el hígado, demostrado mediante técnicas de imagen como la ecografía abdominal, la tomografía computerizada o la resonancia magnética, siendo la anatomía patológica el método diagnóstico definitivo. Se trata de un diagnóstico de exclusión, descartando previamente otras afectaciones hepáticas como hepatitis por virus B o C (VHC), enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas hepáticas, ausencia de abuso de alcohol ni de drogas o anormalidades genéticas.

El HGNA define un espectro de anormalidades histológicas que van desde el simple hígado graso hasta esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en una persona no consumidora de alcohol. El HGNA tiene el potencial de progresar a cirrosis, hepatocarcinoma y enfermedad hepática terminal(3).

De hecho, el HGNA es la causa más frecuente de enfermedad hepática en el mundo occidental(4) y la tercera causa más frecuente de trasplante hepático(5). La resistencia insulínica es el principal factor relacionado con el desarrollo del HGNA(6), aunque se ha demostrado que la obesidad es un factor asociado a HGNA, independientemente de otros factores metabólicos. La obesidad implica un estado de inflamación crónica. Esto es debido a que el tejido adiposo actúa como un tejido endocrino(7) altamente activo, fuente importante de mediadores inflamatorios y adipocinas. Las adipocinas están equilibradas en individuos sanos de peso normal, pero este equilibrio se altera en los pacientes con obesidad(8), ya que las adipocinas secretadas por el tejido graso tienen un perfil más esteatogénico, inflamatorio y fibrogénico. Además, las células inmunes (macrófagos, linfocitos B, linfocitos T y neutrófilos), que se encuentran infiltrando el tejido adiposo (y que aumentan al expandirse el mismo) también producen citocinas clásicas (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF]- $\alpha$ ...), que interactúan con las propias adipocinas.

La fibrosis es un factor pronóstico para la progresión del HGNA a EHNA. Hay varios marcadores que pueden usarse para medir el estado inflamatorio de estos pacientes, entre ellos las citoquinas, sin embargo, estas son caras y difíciles de determinar en la práctica clínica diaria. Es por ello que sería muy útil encontrar otros marcadores no invasivos de fibrosis más accesibles en el día a día.

Los objetivos de nuestro trabajo son:

- 1) Describir la prevalencia y los factores de riesgo de HGNA en nuestra serie de pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica.
- 2) Valorar si existe relación entre el estado inflamatorio sistémico de pacientes obesos mórbidos según los

marcadores inflamatorios de la serie blanca y su asociación con EHNA.

- 3) Evaluar los marcadores séricos no invasivos de fibrosis (NAFLD, FIB4, APRI score) en esta población y su concordancia según la anatomía patológica (AP).

## Material y métodos

Se trata de un estudio transversal prospectivo realizado en un solo centro (Hospital Universitario MútuaTerrassa). Se realizó una inclusión consecutiva de 111 pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

Se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de cirugía bariátrica establecidos por la SECO(9) (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> o un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> +/- una o más comorbilidades) y que hayan sido aprobados por el comité multidisciplinar de cirugía bariátrica de nuestro centro. Edad entre 18-65 años, y casos seleccionados >65 años.

El periodo de inclusión fue desde Octubre de 2017 hasta Marzo de 2019. Como criterios de exclusión se utilizaron la presencia de hepatopatía previa o el consumo excesivo de alcohol ( $\geq$  30g/d hombres,  $\geq$  20g/d mujeres).

### Recogida de datos:

Como datos clínicos se recogieron: edad, sexo, IMC, etnia, tabaquismo y antecedentes patológicos. Como datos analíticos: se recogieron datos metabólicos, nutricionales y hepáticos. También se realizó una Ecografía previa a la cirugía para valorar alteraciones hepáticas y colestasis. Se calcularon los índices de la serie blanca: índice neutrófilo/linfocito (INL), índice linfocito/monocito (ILM), índice plaquetas/linfocito (IPL) y los marcadores no invasivos de fibrosis (APRI, FIB-4 y NAFLD score). Se realizó una biopsia hepática intraoperatoria para el análisis anatomopatológico.

Se hizo un análisis univariante con el test de  $\chi^2$  o el test de McNemar para las variables cualitativas apareadas y el test de la t de Student para las variables cuantitativas. También se realizó un análisis multivariante de regresión logística para evaluar los factores de riesgo de EHNA. Para evaluar la concordancia de los test de fibrosis se usó el test de kappa de Cohen.

## Resultados

Se incluyeron 111 pacientes (67% mujeres, 97% caucásicos) con edad e IMC medios de 48 $\pm$ 9.4 años y 45.8 $\pm$ 6.3 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. El 49% (54) eran hipertensos, 27%(30) diabéticos, 44%(48) presentaban resistencia a la insulina y 32%(35) tenían síndrome metabólico.

La prevalencia de HGNA por ecografía fue del 74% (82/111) y por histología del 67% (75/111): 51% (56/111) con esteatosis simple y 16% (18/111) con EHNA. Un paciente era cirrótico (0.9%) y 4 presentaban algún grado de fibrosis (3.6%). En el análisis univariante, los factores asociados de manera estadísticamente significativa (p<0.005) a EHNA fueron la diabetes, la glucemia basal, los triglicéridos y el síndrome metabólico.

VARIABLES	EHNA (n=18) vs. No EHNA (n=88)	P
Diabetes mellitus 2	64,2% / 20%	0,002
Glucemia en ayuno (mg/dL)	150 / 109	0,001
Triglicéridos (mg/dL)	197,7 / 134,8	0,041
Síndrome metabólico <i>(2 ó más alt met)</i>	64,2% / 25,3%	0,006

Tabla 1, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

Al realizar el análisis multivariante vemos que los pacientes con DM tienen un riesgo 7 veces superior de desarrollar HGNA que los pacientes no diabéticos. En cuanto a los índices de la serie blancas, el INL se asoció a EHNA, mientras que los índices ILM e IPL no.

VARIABLE	EHNA / NO EHNA	P
NEURÓFILO/LINFOCITO	3,9 / 2,1	0,014
PLAQUETA/LINFOCITO	135,5 / 125,2	0,07
LINFOCITO/MONOCITO	5,27 / 5	0,17

Tabla 2, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica

En el caso de los scores de fibrosis, desarrollados inicialmente para evaluar a pacientes con infección crónica por VHC, APRI y FIB4 demostraron resultados bastante similares ya que el 95% de los pacientes en uno y el 92% en el otro fueron clasificados como ausencia de fibrosis, y ambos clasificaron a un 1% de los pacientes como fibrosis evolucionada. En cambio, el NAFLD clasifica erróneamente como fibrosis evolucionada a más de un 37% de los pacientes. Las diferencias entre NAFLD, APRI y FIB4 fueron significativas.

SCORE	PARÁMETROS	N, %
NAFLD n= 111	Edad, IMC, glucosa i/o DM, AST, ALT, plaquetas, albúmina	F0-F2 30 (27,3%)
		Indeterminado 40 (34,9%)
		F3-F4 41 (37,3%)
FIB4 n= 111	Edad, AST, ALT, plaquetas	F0-F2 106 (95,4%)
		Indeterminado 4 (3,7%)
		F3-F4 1 (0,9%)
APRI n= 111	AST/plaquetas	F0-F2 102 (91,9%)
		Indeterminado 8 (7,2%)
		F3-F4 1 (0,9%)

*(McNemar test p<0.005 NAFLD vs. FIB-4 i APRI)*

Tabla 3

APRI y FIB-4 scores presentaron un grado moderado de concordancia respecto a la histología (k=0,48), pero NAFLD score clasificó erróneamente como fibrosis evolucionada a un 37.3% (31/83) de los pacientes y presentó un grado de concordancia muy malo (k=0.03). Creemos que esto podría ser debido a que el NAFLD score es el único que incluye entre sus parámetros el IMC, haciendo que en pacientes con obesidad mórbida los resultados de este score sean automáticamente altos.

## Discusión

En nuestro trabajo se pone de manifiesto la alta tasa de HGNA que hay en los pacientes candidatos a cirugía bariátrica, describiéndose porcentajes incluso mayores a los nuestros en la literatura(10).

En cuanto a los factores asociados de manera estadísticamente significativa a la EHNA encontramos la DM, la glucemia basal, los triglicéridos y el síndrome metabólico, viendo que principalmente la DM aumenta de manera muy significativa el riesgo de desarrollo de la misma, lo que coincide con lo encontrado en la literatura, que describe que el HGNA es la consecuencia a nivel hepático de la resistencia a la insulina(11).

En cuanto a los índices de la serie blancas, el INL se asoció a EHNA. Este podría ser de gran utilidad dado que la fibrosis es el factor pronóstico más importante en la progresión del HGNA a EHNA(12) e incluso a cirrosis, y por el momento no disponemos de ningún otro marcador tan fácil y barato de calcular como el INL.

Hasta ahora no había ningún estudio que comparara los tres marcadores séricos de fibrosis más utilizados (NAFLD score, FIB-4 y APRI) en pacientes obesos mórbidos y su concordancia con la AP.

La realización sistemática de la biopsia hepática nos ha permitido comprobar que el NAFLD score no tiene buena correlación con los resultados de la AP ya que sobreestima el riesgo de fibrosis. Consideramos que el factor IMC en esta fórmula pesa mucho en el resultado y podría constituir un sesgo para la población de pacientes obesos mórbidos. La gran correlación que existe entre obesidad y HGNA puede venir determinada por factores metabólicos, más que por el aumento de peso per se.

## Conclusiones

El HGNA es una patología muy frecuente en pacientes candidatos a cirugía bariátrica, con unos porcentajes en nuestra serie del 67% de esteatosis y un 16% de esteatohepatitis.

El INL se asocia a la EHNA, y es un marcador muy sencillo y barato de calcular. El NAFLD score a diferencia del APRI y el FIB4 no es un buen marcador de fibrosis en pacientes con obesidad mórbida.

## Bibliografía

1. Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [consultado 16 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
2. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2018;92:82-97.
3. Başaranoğlu M, Örmeci N. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:127-32.
4. Dorman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103(2):71-83.
5. Khan RS, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism* 2016;65:1208-23.

6. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 February; 11(2): 85–97.

7. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2017; 42:92–108.

8. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65(8): 1062–1079.

9. Martín E, Ruiz-Tovar J, Sánchez R. Vía clínica de Cirugía Bariátrica 2017. *Sociedad española de cirugía de la obesidad*.

10. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45:600–6.

11. Banini B, Sanyal J. Nonalcoholic Fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, natural history, diagnosis, and Current treatment Options. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2016;8 75–84 doi: 10.4137/CMt.s18885.

12. Peleg Noam, Issachar Assaf, Sneh-Arbib Orly, Shlomai Amir. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49(10):1133–1138.

© 2020 seco-seedo. Publicado por bmi-journal. Todos los derechos reservados.