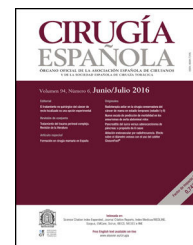




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

NASH y cirugía metabólica: cuando tienes los datos pero no puedes demostrarlo



Metabolic surgery and NASH: When you have the data but you can't prove it

Una vez establecida como una alternativa terapéutica válida, incluso para el control de la diabetes tipo 2 en pacientes con obesidad clase I, la cirugía metabólica (CM) se enfrenta a uno de sus más apasionantes retos: tratar de demostrar si los efectos beneficiosos sobre la enfermedad por hígado graso de origen no alcohólico (EHNA) y su posible evolución a *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) observados hasta ahora tras cirugía bariátrica (CB) son suficientes para establecer una nueva indicación *per se*.

La justificación para considerar la CM es triple: por un lado, la pérdida de al menos un 10% del peso corporal se asocia a la mejoría de los parámetros tanto funcionales como histológicos de la EHNA; por otro, la CM mejora dos de los principales ejes de la fisiopatología de la enfermedad: la metainflamación y la resistencia a la insulina. Finalmente, la CM disminuye considerablemente el riesgo cardiovascular, principal causa de muerte de estos pacientes^{1,2}. Sin embargo, hasta ahora estas asociaciones se basan únicamente en estudios observacionales que no se han diseñado específicamente para valorar el efecto de la CM sobre la EHNA. En contraposición, la seguridad de este tratamiento en pacientes con una función hepática al límite puede ser cuestionable.

Los mecanismos de acción de la CM sobre los factores implicados directamente en la patogénesis de la EHNA/NASH son múltiples: pérdida de una masa crítica de adipocitos viscerales, el aumento de incretinas, y disminución de la producción de mediadores inflamatorios, así como del estímulo para la generación de fibrosis. Por otra parte, la CM mejora el perfil lipídico, la sensibilidad insulínica y la secreción de insulina, disminuyendo la pérdida de hepatocitos generada por acúmulo de ácidos grasos de cadena corta, característica de la esteatosis hepática³. Asimismo, la reciente evidencia de que la pérdida de diversidad del microbioma tiene un papel destacado en la etiopatogenia de la EHNA y del efecto «restaurador» de la flora intestinal de la CM y su relación con la modificación de los ácidos biliares. Estos hallazgos

invitan a pensar que existe un conjunto de efectos biomoleculares lo suficientemente sólidos como para justificar la indicación quirúrgica⁴.

El objetivo del tratamiento de la EHNA/NASH es la mejoría de los parámetros histológicos sin generar un impacto negativo en las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares. Aunque el número de terapias farmacológicas en desarrollo crece exponencialmente, los resultados no son esperanzadores, y cuando son aceptables, se relacionan fundamentalmente con la pérdida de peso. Se considera que es necesaria una pérdida de peso del 5% para obtener algún tipo de mejoría histológica, y que la pérdida de $\geq 10\%$ de peso se asocia a resolución del NASH con regresión de la fibrosis en la mayoría de enfermos. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes son capaces de alcanzarla mediante medicación y cambios en el estilo de vida⁵.

Teniendo en cuenta que la CB obtiene habitualmente pérdidas de más del 20% del peso total, parece razonable pensar en ella como una buena alternativa. Hasta ahora, los resultados de la CB (no metabólica) en pacientes con EHNA/NASH han mostrado una clara mejora los parámetros analíticos, la disminución de la esteatosis hasta en un 75%, disminución de la fibrosis entre el 50 y el 75%, reducción de la esteatohepatitis entre el 75 y el 80%, deteniendo la progresión a NASH desde EHNA en el 50% de los pacientes, con tasas de resolución del NASH de hasta el 60%^{6,7}. Además, los pacientes con NASH intervenidos mediante cirugía bariátrica presentan una clara disminución en el riesgo de efectos adversos hepáticos y cardiovasculares comparados con un control no quirúrgico⁸.

A pesar de que la práctica totalidad de sociedades científicas quirúrgicas y no quirúrgicas reconocen los efectos beneficiosos de la CM sobre la enfermedad, no se ha logrado un consenso acerca de su idoneidad para tratar específicamente la EHNA/NASH. Probablemente el motivo principal sea la ausencia de ensayos clínicos que demuestren tanto su seguridad como su efectividad.

La CB ha reducido al mínimo sus complicaciones, sin embargo, no deja de ser un conjunto de procedimientos técnicamente demandantes y con posibles efectos nocivos sobre la función hepática, tanto de origen nutricional como debido a la repercusión sobre la hemodinámica esplácica y la circulación enterohepática biliar. Por otro lado, la presencia de hipertensión portal y/o descompensación ascítica multiplica considerablemente la morbimortalidad de cualquier procedimiento quirúrgico digestivo⁹. Así, actualmente y excluyendo técnicas con un componente hipoabsortivo importante, se considera que la presencia de EHNA/NASH en pacientes candidatos a cirugía metabólica no debería ser una contraindicación para su realización, salvo descompensación o hipertensión portal¹⁰.

En cuanto a su efectividad, desde el punto de vista teórico parece lógico pensar que la CM tendrá buenos resultados; sin embargo, todavía no podemos decir a qué pacientes ayudará más o si realmente será una estrategia con un balance coste/beneficio razonable. En ese sentido, en ausencia de ensayos clínicos, varios estudios han realizado simulaciones comparando la CM con el tratamiento médico y las modificaciones en el estilo de vida, teniendo en cuenta todos los escenarios posibles tanto en relación con el grado de obesidad como con el grado de disfunción hepática. En ellos, tanto la esperanza como la calidad de vida mejoran más en cualquier tipo de paciente cuando se opera. Destaca sobremanera el escaso número de pacientes a tratar para evitar una muerte por insuficiencia hepática o el desarrollo de cirrosis (menos de 10); pero más llamativo es el hecho de que la estrategia tenga un balance coste/beneficio claramente favorable. De manera reiterada, en las discusiones de estos trabajos se menciona que la realización de los ensayos necesarios es poco probable en el futuro cercano en el contexto de sistemas de salud anglosajones. Sin embargo, se señala que entornos asociados a sistemas públicos como el nuestro, en los que se realiza cirugía de calidad y existen recursos aceptables para la investigación, serían apropiados^{11,12}.

En definitiva, la posibilidad de plantear la CM para tratar la EHNA/NASH parece una alternativa tanto razonable como probablemente necesaria ante el inminente tsunami que amenaza la hasta ahora razonablemente calmada orilla tanto de hepatólogos como endocrinólogos y cirujanos. Para conseguirlo, debemos imitar el mismo camino que se recorrió con la diabetes tipo 2 mediante la realización de ensayos clínicos que demuestren lo que hasta ahora los datos observacionales parecen indicar. La práctica quirúrgica basada en principios sólidos y evidencia de alto nivel han elevado en gran medida la calidad científica de la cirugía bariátrica y metabólica y su indicación nunca se podrá sustentar sobre cimientos contruidos con suposiciones o datos preliminares. Rememorando el aforismo de Deaver, trabajemos como cirujanos, «generalmente algo más que un médico y, nunca algo menos».

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg.* 2015;25:2280-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1691-x>.
2. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology.* 2009;137:532-40. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>.
3. Seymour KA, Abdelmalek MF. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37:208-15. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000721>.
4. Talavera-Urquijo E, Beisani M, Balibrea JM, Alverdy JC. Is bariatric surgery resolving NAFLD via microbiota-mediated bile acid ratio reversal? A comprehensive review. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16:1361-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2020.03.013>.
5. Sheka AC, Adeye O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: a review. *JAMA.* 2020;323:1175-83. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.
6. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkint H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology.* 2020;159:1290-1301.e5. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006>.
7. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves non-alcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15:502-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2018.12.002>.
8. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA.* 2021;326:2031-42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.19569>.
9. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abralde JG, Llop E. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol.* 2019;71:942-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.007>.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
11. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, Kaplan LM, Chung RT, Hur C. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: a clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2017;65:1156-64. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28958>.
12. Klebanoff MJ, Corey KE, Samur S, Choi JG, Kaplan LM, Chhatwal J, et al. Cost-effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e190047. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0047>.

José M. Balibrea del Castillo^{a,b} y Víctor Turrado Rodríguez^{a,*}

^aServicio de Cirugía Gastrointestinal, Hospital Clínic de Barcelona,
Barcelona, España

^bDepartamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas,
Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.11.016>

0009-739X/

© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los
derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: turrado@clinic.cat (V. Turrado Rodríguez).