

Estudio de la asociación entre esteatohepatitis y la presencia de *Helicobacter pylori* en el paciente obeso mórbido sometido a cirugía bariátrica

Study of the association between steatohepatitis and the presence of *Helicobacter pylori* in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery

Estudio de la asociación entre esteatohepatitis y la presencia de Helicobacter pylori en el paciente obeso mórbido sometido a cirugía bariátrica

1. Iván Díaz Cuadrado
2. Joaquín Rodríguez Santiago
3. Noelia Puértolas Rico
4. Qiaomiao Lin
5. Esther Nve Obinag
6. Carmen Balagué Ponz

Servicio de cirugía general y del aparato digestivo. Hospital
Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona

Autor de correspondencia:

Iván Díaz Cuadrado

Email: idiacruzcuadrado@gmail.com

Estudio de la asociación entre esteatohepatitis y la presencia de *Helicobacter pylori* en el paciente con obesidad mórbida sometido a cirugía bariátrica

Resumen

El hígado graso no alcohólico es una de las principales causas de enfermedad hepática en la actualidad, sobretodo en la población con obesidad, siendo considerado como la expresión hepática del síndrome metabólico. Diversos factores se relacionan con el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Destacan los factores dietéticos, metabólicos, proinflamatorios y hormonales. El microbioma y la infección por *Helicobacter Pylori* (Hp) se han propuesto como otro factor de riesgo, aunque en la actualidad no hay una evidencia concluyente.

Describimos la prevalencia de EHNA (18,1%) y Hp (37,5%), así como la relación entre estas dos condiciones, para discriminar si la presencia de Hp pudiere suponer un factor de riesgo para la EHNA en el paciente con obesidad sometido a cirugía bariátrica. Además, se estudia la asociación de la EHNA con el síndrome metabólico.

En nuestro estudio no se ha evidenciado una relación directa en el Hp y la EHNA (22,2% p 0.314), no obstante, sí se ha visto una posible relación entre el Hp y el síndrome metabólico. La insulino-resistencia (IR) podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de EHNA (p .016). Estos resultados sugieren una relación entre la EHNA y la IR, pero son necesarios más estudios para entender el papel del Hp en la EHNA.

Palabras clave: esteatosis, esteatohepatitis, helicobacter pylori, cirugía bariátrica, obesidad

Study of the association between steatohepatitis and the presence of Helicobacter pylori in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is one of leading causes of liver disease today, especially in the patients with morbid obesity, and is considered the hepatic expression of metabolic syndrome. Several factors are related to the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). These include dietary, metabolic, proinflammatory and hormonal factors. The microbiome and Helicobacter Pylori infection have been proposed as additional risk factor for NASH, although currently, there is no conclusive evidence.

We describe the prevalence of NASH (18.1%) and Hp (37.5%) in our population, as well as the relationship between these two conditions, to determine whether the presence of Hp could be a risk factor for the development of NASH in morbidly in the patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery. Likewise, we study the association of NASH with other factor related to metabolic syndrome.

In our study, a direct relationship between Hp and NASH was not observed (22.2% p 0.314); however, a possible association between Hp and metabolic syndrome was seen. Insulin resistance (IR) could be

a risk factor for the development of NASH (p .016). These results suggest a link between NASH and IR, but further studies are needed to understand the role of Hp in the development of NASH.

Keywords: steatosis, steatohepatitis, helicobacter pylori, bariatric surgery, obesity

Introducción

En la actualidad el hígado graso no alcohólico representa una de las principales causas de hepatopatía crónica a nivel mundial y está fuertemente asociado con el síndrome metabólico, considerándose la expresión hepática de dicho síndrome [1], [2].

La prevalencia de HGNA es desconocida, dependiendo de los datos geográficos, se estima que puede llegar a afectar al 25% de la población general. Estas cifras pueden aumentar hasta el 70-80%, en el caso de la población con obesidad mórbida. Esto nos indica la importancia que tiene el factor dieta en el desarrollo del hígado graso, aunque se ha relacionado a otros factores como los metabólicos, proinflamatorios, hormonales y genéticos.

La importancia de éste acúmulo de grasa radica en que actúa un agente proinflamatorio capaz de inducir inflamación y necrosis en los hepatocitos, haciendo progresar la esteatosis a esteatohepatitis, y ésta puede evolucionar a fibrosis, cirrosis, y finalmente, a carcinoma hepatocelular.

Con el fin de evitar esta situación, es especialmente importante conocer qué factores están implicados en la progresión de la esteatosis a esteatohepatitis. Dentro de los factores implicados, los metabólicos, especialmente la insulino-resistencia, puede inducir un efecto proinflamatorio con una producción aumentada de IL1, IL6 y TNF alfa, lo que ocasiona inflamación y daño hepático [3]. Otro factor a tener en cuenta son los hormonales, dado que se considera que el estado proinflamatorio puede inhibir (down-regulation) la acción de la adiponectina, favoreciendo el depósito de grasa en el hígado [4].

En los últimos años se ha propuesto que el microbioma intestinal y la infección por *Helicobacter Pylori*, podrían actuar como un patógeno capaz de facilitar la evolución a esteatohepatitis. Se ha sugerido que el Hp podría aumentar los agentes proinflamatorios y la permeabilidad del enterocito, ocasionando mayor paso de lípidos y agentes inflamatorios a la circulación portal y de ahí al hígado, donde inducirían mayor progresión a esteatohepatitis [4] [5].

Este estudio pretende evaluar la posible asociación entre la presencia de *Helicobacter Pylori* y la esteatohepatitis [6][7][8], así como evaluar la relación con otros factores de confusión tomando como referencia la biopsia hepática [1].

Material y métodos

Estudio observacional transversal que incluye a 144 pacientes sometidos a cirugía bariátrica de manera consecutiva. Se excluyeron

los pacientes que tenían un consumo enol superior a 20gr/día, otras hepatopatías asociadas o alteración de la bioquímica hepática (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], gamma glutamil transferasa [GGT], o Fosfatasa Alcalina [FA]), cirugía hepática o gástrica previa o pacientes en tratamiento con corticoides o inmunosupresores. Como objetivo primario, se estudió la prevalencia de Hp y EHNA en nuestra población y, su posible asociación. Como objetivo secundario se evaluó la presencia de síndrome metabólico (Diabetes tipo 2 [DM2], hipertensión arterial [HTA], insulino-resistencia [IR] valorada por insulina (INS) >30 mUI/mL y dislipemia [DLP]) y su relación con el Hp y la EHNA.

A todos los pacientes, previamente a la cirugía, se les realiza una ecografía para determinar si existe esteatosis y/o colelitiasis y un tránsito esofagogastroduodenal. Se completa el estudio preoperatorio con una endoscopia digestiva alta, en la que se realiza el test de ureasa para determinar la presencia de Hp y se toman biopsias para confirmar su presencia. En caso de que el paciente presente infección por el Hp, éste, se trata con 140 mg de subcitrato de bismuto potasio (equivalente a 40 mg de óxido de bismuto), 125 mg de metronidazol y 125 mg de clorhidrato de tetraciclina, tres comprimidos cada 6 horas y una cápsula de omeprazol 20 mg cada 12 horas, ambos durante 10 días. Se comprueba la erradicación posterior mediante el test del aliento, un mes después de haber finalizado el tratamiento.

Una vez completado el estudio preoperatorio y habiendo presentado al paciente en el comité, se realiza la cirugía, en el caso de los

pacientes incluidos en este trabajo, se realizó una gastrectomía tipo *sleeve* o un *bypass gástrico* con reconstrucción en *Y de Roux*.

Como primer paso de la cirugía, se realiza una biopsia hepática del margen lateral del lóbulo hepático izquierdo. Esta biopsia se remite al servicio de anatomía patológica donde se valora el grado de esteatosis, balonización, inflamación lobulillar del hepatocito, así como la presencia de esteatohepatitis y el grado de fibrosis.

Los resultados obtenidos son analizados mediante el programa *IMB SPSS statistics versión 25*. Se utilizó un test de chi cuadrado para valorar la posible relación entre Hp y EHNA (se consideraron diferencias estadísticamente significativas la $p \leq 0.05$). Después se realizó el estudio multivariante para ajustar por variables confusoras.

Resultados

La prevalencia de Hp en nuestra población fue del 37,5%. La prevalencia de esteatohepatitis fue del 18,1%. En el análisis univariante, los pacientes con esteatohepatitis presentaron tasas superiores de infección por Hp que los pacientes sin esteatohepatitis (15,6% vs 22,2%), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.314$) *Tabla1*. Se observó una asociación entre la diabetes tipo 2 e IR, siendo superiores en el grupo de pacientes Hp positivos de una manera significativa ($p < 0.05$ y $p < 0.03$) respectivamente.

	Hp (-) N=90 (62,5%)	Hp (+) N=54 (37,5%)	p valor
--	------------------------	------------------------	---------

Hombre	22 (24,4%)	17 (31,5%)	0.358
Mujer	68 (75,6%)	37 (68,5%)	0.358
IMC >40	72 (80%)	46 (85%)	0.434
DLP	35 (38,8%)	18 (33,3%)	0.503
DM2	12 (13,3%)	34 (62,9%)	0.05
HTA	46 (51%)	21 (38,8%)	0.113
INS >30	15 (15,9%)	20 (36,6%)	0.03
mclU/mL Esteatosis	29 (32,2%)	21 (38,9%)	0.443
Balloning			0.357
Grado 0	56 (62,2%)	37 (68,5%)	
Grado 1	29 (32,2%)	12 (22,2%)	
Grado 2	5 (5,5%)	5 (9,2%)	
Inf. Lobulillar			0.175
Grado 0	51 (56,6%)	38 (70,3%)	
Grado 1	37 (41,1%)	14 (25,9%)	
Grado 2	2 (2,2%)	2 (3,7%)	
EHNA	14 (15,6%)	12 (22,2%)	0.314
Fibrosis (F0)	70 (78,8%)	40 (74%)	0.161
F1,2,3	20 (22,2%)	14 (25,9%)	

Hp [*Helicobacter Pylori*], IMC [índice de masa corporal], DLP [Dislipemia], DM2 [Diabetes tipo 2], HTA [Hipertensión arterial], INS [Insulina], EHNA [Esteatohepatitis no alcohólica].

Tabla 1. Resultados de la asociación de las diferentes variables del estudio con la presencia de Helicobacter Pylori. Estudio univariante.

En el estudio multivariante se analizó la relación de EHNA con la presencia de Hp, índice de masa corporal [IMC] >40, IR, DM2, DLP e HTA. El Hp no se asoció a la EHNA en este estudio ($p .439$). Por el contrario, la IR se asoció de una manera significativa a la EHNA ($p .016$ RR: 5.686 CI 95%: 1.385-23.338) *Tabla 2.*

Variables				95% CI para EXP (B)	
EHNA		Sig.	Exp (B)	Inferior	Superior
	Helicobacter Pylori	0,439	1.759	0.421	7.347
	IMC >40	0.998	0.997	0.181	5.511
	INS >30	0.016	5.686	1.385	23.338
	DM2	0.866	1.133	0.265	4.851
	DLP	0.145	2.855	0.695	11.723
	HTA	0.056	4.420	0.960	20.338

IMC [índice de masa corporal], DLP [Dislipemia], DM2 [Diabetes tipo 2], HTA [Hipertensión arterial], INS [Insulina]

Tabla 2. Resultados del estudio multivariante

Discusión

Este estudio pretende demostrar la posible asociación entre el Hp y la EHNA en los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. A pesar de existir una mayor prevalencia de EHNA en los pacientes con Hp positivos, estas diferencias no fueron significativas. En función de los estudios consultados, los resultados pueden ser diferentes, por ejemplo, en el estudio de Doulberis M et al. si existe una asociación entre Hp y EHNA, al igual que en el estudio de Sumida Y et al. [9]. Por el contrario, Wang W et al. No encontró una asociación entre ambas variables.

Una limitación a la hora de interpretar y comparar estos estudios es la heterogeneidad en las pruebas diagnósticas. Uno de los posibles sesgos es la utilización de la ecografía como método diagnóstico de la

esteatohepatitis. Es importante tener en cuenta que la biopsia hepática se ha comportado como la prueba más fiable para la detección de esteatohepatitis y debe ser considerada como el gold estándar para futuros estudios.

A pesar de no poder concluir la asociación entre el Hp y la EHNA, la IR sí se ha asociado como factor de riesgo independiente al desarrollo de EHNA en los pacientes con obesidad mórbida. Esto refuerza la teoría de que existen diversos factores implicados en esta asociación y demuestra la importancia que tiene el síndrome metabólico en el desarrollo de la EHNA, probablemente, a través de su efecto proinflamatorio derivado del aumento de la IR.

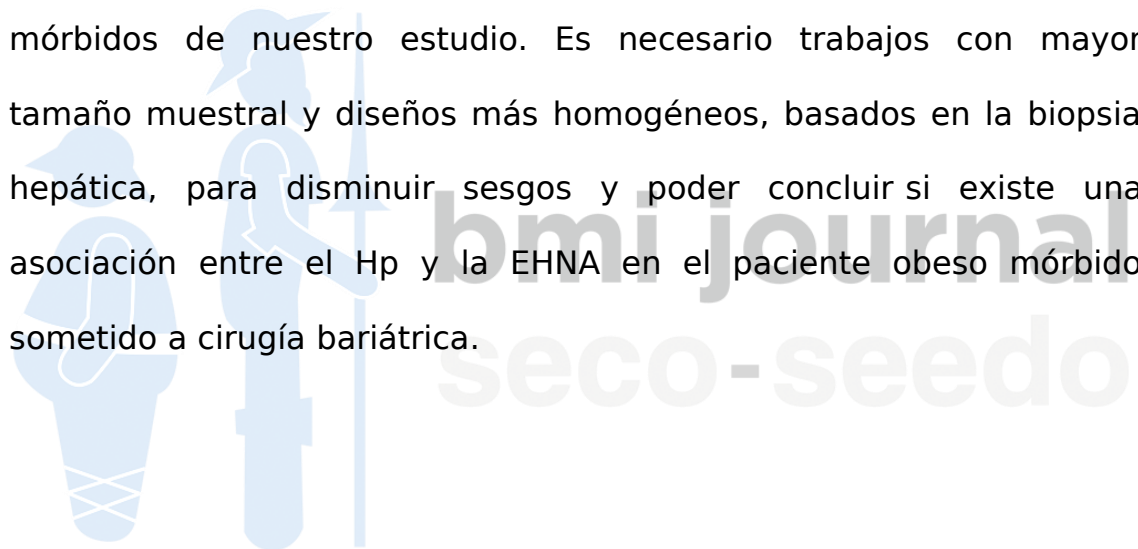
Habiendo revisado diferentes estudios como los de Doulberis M et al. o Hernández et al. , la etiología y evolución de la esteatohepatitis es incierta, dado que a pesar de presentar niveles elevados de esteatosis los pacientes no muestran un patrón evolutivo común. Por otra parte, los estudios realizados no son homogéneos en cuanto al diseño, población a estudio, tamaño muestral o pruebas diagnósticas, lo que disminuye la validez externa y hace que estos resultados sean difíciles de comparar como hemos mencionado anteriormente.

La discordancia de las conclusiones entre los diferentes estudios apunta a la complejidad que tiene asociar qué papel juega un único factor dentro de todos los factores implicados. El diseño observacional de este estudio no permite definir la causalidad del efecto que ejerce el Hp, por este motivo es necesario más estudios.

A pesar de ser el trabajo que incluye más pacientes con biopsia hepática, pensamos que el tamaño muestral no es suficiente y esto supone una limitación.

Conclusiones

En este estudio el Hp no se comportó como un factor de riesgo para la EHNA, a pesar de ser más prevalente en los pacientes con esteatohepatitis. Por otra parte, la IR se asoció como factor de riesgo independiente al desarrollo de EHNA en los pacientes obesos mórbidos de nuestro estudio. Es necesario trabajos con mayor tamaño muestral y diseños más homogéneos, basados en la biopsia hepática, para disminuir sesgos y poder concluir si existe una asociación entre el Hp y la EHNA en el paciente obeso mórbido sometido a cirugía bariátrica.



Bibliografía

1. Doulberis M, Srivastava S, Polyzos SA, Kountouras J, Papaefthymiou A, Klukowska-Rötzler J, Blank A, Exadaktylos A, Srivastava D. Active *Helicobacter pylori* infection is independently associated with nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 933.
2. Sabench F, Bertran L, Vives M, París M, Aguilar C, Martínez S, Binetti J. NASH presence is associated with a lower weight loss one and 2 years after bariatric surgery in women with severe obesity. *Obesity Surgery (2022) 32:3313-3323*
3. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non Alcoholic fatty liver disease: An update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism 2017; 71, 182-197.*
4. Derek Tang, Sheila Kumar. The association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep (2017) 19:5*
5. Hernández Gimenez L, Pérez Romero N, Arias M, Horta D, Rodríguez Santiago J, Delgado Rivilla S. Hígado graso no alcohólico en pacientes candidatos a cirugía bariátrica: descripción y evaluación de los marcadores séricos de fibrosis. *Bariátrica & metabólica Ibero Americana (2020) 10.1.6: 2742-2745*

6. Wang W, Fan M, Gong R, Zhang Y, Zeng J, Xu S, Lin R. Helicobacter pylori infection is not an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease in China. *BMC Gastroenterology* (2022) 22:81.

7. Wei L, Ding H. Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease. What should we expect from a meta-analysis? *Medicine* (2021) 100:31

8. Kim T, Sinn D, Min Y, et al. A cohort study on Helicobacter Pylori infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2017, 29,559-1210.

9. Sumida Y et al. Helicobacter Pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in non alcoholic fatty liver disease. *J gastroenterol.* 2015

