



*ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES
NEUROLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS EN
PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA Y
ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA.
IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA*

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Medicina. Departamento de Patología.

Presentada por:

Concepción Gómez Medina

Dirigida por:

Dra. Carmina Montoliu Félix

Dra. María Desamparados Escudero García

Dra. María Pilar Ballester Ferré

Valencia, Febrero 2025

Facultat de Medicina i Odontologia

Programa de Doctorado: 3139 MEDICINA

Línea de Investigación: Biología Celular (Departamento de Patología).

Título del plan de investigación: Estudio de las alteraciones neurológicas y bioquímicas en pacientes con obesidad mórbida y enfermedad hepática metabólica. Impacto de la cirugía bariátrica

Directoras / Codirectoras:

1.- Apellidos, Nombre: Montoliu Félix, Carmina. NIF: 24329513-K

Correo electrónico: carmina.montoliu@uv.es

Departamento/Instituto: Dpto. De Patología/ INCLIVA. Centro: Universidad de Valencia/ INCLIVA.

2.- Apellidos, Nombre: Escudero García, M.Desamparados. NIF: 22665036-P

Correo electrónico: m.desamparados.escudero@uv.es

Departamento/Instituto: Servicio de Medicina Digestiva. Centro: Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Valencia / Universidad de Valencia (Profesor Permanente Laboral (PPL)).

3.- Apellidos, Nombre: Ballester Ferré, María Pilar. NIF: 22588112-L

Correo electrónico: mapibafe@gmail.com

Departamento/Instituto: Servicio de Medicina Digestiva. Centro: Hospital Clínico Universitario de Valencia – Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

Tutora:

Apellidos, Nombre: Montoliu Félix, Carmina. NIF: 24329513-K

Correo electrónico: carmina.montoliu@uv.es

Departamento/Instituto: Dpto. De Patología/ INCLIVA. Centro: Universidad de Valencia/ INCLIVA.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, agradezco profundamente a mis directoras Carmina, Amparo y Mapi, por su guía experta, su paciencia inagotable y su compromiso constante con la calidad científica. Su apoyo ha sido clave en cada etapa de este trabajo.

Agradezco también al equipo del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia y al equipo del laboratorio de Deterioro Neurológico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, por su colaboración y disposición durante el desarrollo del estudio.

Mi gratitud a la Universidad de Valencia y al instituto de investigación sanitaria INCLIVA por el apoyo económico recibido a través de la beca PROGRAMA VLC-Bioclínica 2023, que hizo posible la realización de esta tesis.

Por último, a mi familia y amigos, gracias por su amor, comprensión y apoyo incondicional. A mis padres, por enseñarme a no rendirme. A mi marido, por ser mi refugio en los días difíciles. A mi bebé recién nacida, cuya luz ha llegado en el momento más hermoso de este proyecto: gracias por recordarme el verdadero sentido de todo esto. Esta tesis también es de ellos. A todos, gracias por creer en mí.

Palabras clave

Enfermedad hepática metabólica, deterioro neurológico, cirugía bariátrica.

Abreviaturas

AASLD – Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*)

ALD – enfermedad hepática alcohólica (del inglés, *Alcohol-associated Liver Disease*)

ALT o GPT – alanina aminotransferasa

ANT – Animal Naming Test

APRI – AST to Platelet Ratio Index

ARN – ácido ribonucleico

AST o GOT – aspartato aminotransferasa

AUDIT – cuestionario de consumo de alcohol (del inglés, *Alcohol Use Disorders Inventory Test*)

C – comisiones

CAP – parámetro de atenuación controlada (del inglés, *Controlled Attenuation Parameter*)

Co – colores

CON – índice de concentración

DM – diabetes mellitus

DS – desviación estándar

EASL – Asociación Europea para el Estudio del Hígado (del inglés, *European Association for the Study of the Liver*)

EEM – error estándar de la media

EH – encefalopatía hepática

EHC – encefalopatía hepática clínica

EHE – encefalopatía hepática encubierta

EHGNA – enfermedad hepática grasa no alcohólica o NAFLD (del inglés, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

EHGmet – enfermedad hepática grasa metabólica o MAFLD (del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*)

EHNA – esteatohepatitis no alcohólica o NASH (del inglés, *Non-Alcoholic Steatohepatitis*).

EHM – encefalopatía hepática mínima

EHmet – esteatosis hepática metabólica o MASLD (del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*)

EIMCP – exceso de IMC perdido

ELF – test para fibrosis hepática avanzada (del inglés, *Enhanced Liver Fibrosis*)

ELISA – ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés, *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*)

FIB-4 – Índice de Fibrosis-4

GGT – gamma glutamil transferasa

GLP1 – agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1

HbA1c – hemoglobina glicada

HCC – carcinoma hepatocelular (del inglés, *Hepatocellular Carcinoma*)

HCUV – Hospital Clínico Universitario de Valencia

HDL – lipoproteína de alta densidad

HFS – puntuación de fibrosis Hepamet (del inglés, *Hepamet Fibrosis Score*)

HOMA-IR – resistencia a la insulina estimada por evaluación del modelo de homeostasis (del inglés, *homeostasis model assessment-estimated insulin resistance*)

IC95 – intervalo de confianza del 95%

IFN γ – interferón gamma

Ig – inmunoglobulina

IL – interleucina

IL-1ra – receptor del antagonista de la IL-1

IMC – Índice de Masa Corporal

INR – ratio internacional normalizado

ISHEN – Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno (del inglés, *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*)

LDL – lipoproteína de baja densidad

LSM – medición de rigidez hepática (del inglés *liver stiffness measure*)

MASH – esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis*)

MetALD – enfermedad hepática metabólica y alcohólica (del inglés, *Metabolic Alcohol-Associated Liver Disease*)

METAVIR – sistema de puntuación histología hepática (del inglés, *Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis*)

MRE – elastografía por resonancia magnética (del inglés, *magnetic resonance elastography*)

MRI-PDFF – medición del contenido lipídico del hígado por resonancia magnética (del inglés, *magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction*)

NAS – escala de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (del inglés, *Non-alcoholic fatty liver disease Activity Score*)

NASH CRN – Red de Investigación Clínica de Esteatohepatitis No Alcohólica (del inglés, *Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network*)

NFS – puntuación de fibrosis de NAFLD (del inglés, *NAFLD fibrosis score*)

O – omisiones

OMS – Organización Mundial de la Salud

OR – razón de probabilidad (del inglés, *odds ratio*)

P – palabras

PC – palabras-colores

PHES – *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*

PTP – pérdida total del peso corporal

RBANS – *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*

RIQ – rango intercuartílico

RM – resonancia magnética

SF-12 – cuestionario de calidad de vida (del inglés, *12-Item Short Form Health Survey*)

SF-36 – cuestionario de calidad de vida (del inglés, *36-Item Short Form Health Survey*)

SOG – prueba de tolerancia oral a la glucosa

SWE – elastografía por ondas de corte

TA – total de aciertos

TC – tomografía computarizada

TCN-A – test de conexión numérica A

TCN-B – test de conexión numérica B

TGF β – factor de crecimiento transformador beta

Th – linfocitos T helper

TLQ – test de la línea quebrada

TNF α – factor de necrosis tumoral alfa

TOT – efectividad total de la prueba

TPS – test de puntos seriados

TR – total de respuestas

TSD – Test de Símbolos y Dígitos

TSSD – Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos

Treg – linfocitos T reguladores

VCTE – elastografía transitoria controlada por vibración (del inglés, *vibration-controlled transient elastography*)

RESUMEN

Introducción

La esteatosis hepática metabólica (EHmet o MASLD, del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) se ha convertido en la causa más común de hepatopatía crónica y su prevalencia está aumentando en todo el mundo en paralelo a la epidemia mundial de la obesidad. Se trata de una disfunción hepática originada por el acúmulo de grasa en el hígado y está relacionada etiológicamente con la obesidad, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. La prevalencia de EHmet, esteatohepatitis metabólica (MASH del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated steatohepatitis*) y cirrosis hepática en pacientes obesos mórbidos se ha estimado en un 90, 30 y 5-10% respectivamente en países occidentales.

La EHmet comprende un espectro de enfermedad progresiva desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis metabólica, con o sin fibrosis, la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma. La morbilidad y la mortalidad están relacionadas tanto con la enfermedad hepática en sí como con las complicaciones extrahepáticas asociadas a la EHmet y el síndrome metabólico, sobre todo la enfermedad cardiovascular.

En los últimos años se han reconocido alteraciones cognitivas sutiles en pacientes con EHmet únicamente detectables con la realización de test psicométricos. Se han observado problemas de memoria, atención, concentración, olvido y confusión en hasta el 70% de los pacientes con un impacto negativo en su vida cotidiana y calidad de vida.

El único tratamiento aprobado y avalado para la EHmet se basa en la reducción de peso mediante dieta y ejercicio físico. Se ha observado en varios estudios que una pérdida de peso > 10% supone una mejoría bioquímica e histológica en más del 90% de los casos. Por tanto, la reducción de peso con la cirugía bariátrica constituye un método eficaz que contribuye a impedir su desarrollo y evolución. En la actualidad no disponemos de ningún fármaco específico aprobado para la EHmet que permita reducir la progresión a cirrosis hepática o hepatocarcinoma o la mortalidad asociada.

Objetivo

El objetivo principal de esta tesis fue evaluar el impacto de la cirugía bariátrica en las alteraciones cognitivas y motoras presentes en pacientes con obesidad mórbida y EHmet a los 3 meses de la cirugía. Como objetivos secundarios se evaluó la calidad de vida así como parámetros metabólicos, de inflamación sistémica y de función hepática antes y después de la cirugía bariátrica y se analizaron factores predictores de respuesta terapéutica.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y analítico de una cohorte de pacientes con obesidad mórbida, de entre 25 y 65 años incluidos en el programa de tratamiento quirúrgico de la obesidad del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre octubre de 2021 y julio de 2023. Se seleccionó también un grupo control de sujetos sanos sin enfermedad hepática de edad y sexo similares a los pacientes del estudio. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, de imagen (elastografía hepática), analíticas y se realizaron test de calidad de vida, consumo de alcohol y psicométricos un mes previo a la intervención quirúrgica. En el momento de la intervención quirúrgica se realizó una biopsia hepática en cuña. Las variables de imagen, analíticas y los diferentes test se repitieron a los 3 y 6 meses de la intervención quirúrgica.

Resultados

Se incluyeron 53 pacientes con una media de edad de 49 años y un mayor porcentaje de mujeres (68%).

Dentro de la esfera cognitiva, un 63% de los pacientes presentó alteraciones en la fluidez semántica evaluada mediante el *Animal Naming Test*, observándose una mejoría significativa a los 3 meses (36%; $p=0.035$) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (35%; $p<0.001$). La velocidad del procesamiento mental y la atención selectiva se evaluaron mediante el test de Stroop y el test de claves oral. La mayor parte de los pacientes presentaron un test de Stroop alterado (94%), observándose una mejoría no significativa a los 3 meses de la cirugía (82%; $p=0.063$). El test de claves oral sí presentó

una mejoría significativa a los 6 meses de la cirugía (75% vs 48%; $p=0.004$). Para evaluar la atención sostenida se utilizó el test d2 donde se observó que hasta el 91% de los pacientes presentaban un resultado alterado respecto a los controles, sin clara mejoría a los 3 meses de la cirugía (89%; $p=1.000$). La esfera motora se evaluó mediante los test de coordinación bimanual y visomotora. En dicha esfera los pacientes presentaron una mejoría estadísticamente significativa a los 6 meses de la cirugía (90% vs 74%; $p=0.021$).

En relación a la calidad de vida, se observó una mejoría global, sobre todo en la esfera física, ya en los primeros tres meses tras la realización de la cirugía bariátrica (puntuación mediana de la esfera física 33 vs 47, $p<0.001$). Además, se produjo una mejoría global del perfil metabólico, de la función hepática y de los parámetros elastográficos.

Los individuos con microesteatosis en el análisis histológico, mayor carga inflamatoria (IL-6, plaquetas y neutrófilos elevados; TGF β bajo), mayor alteración hepática (GGT elevada, albúmina baja) y peor perfil metabólico (triglicéridos elevados y hemoglobina glicada alterada) en el análisis sanguíneo presentaron más riesgo de alteraciones neurológicas tras la cirugía bariátrica. En concreto, en el *Animal Naming Test*, la edad, la IL-6 y la presencia de diabetes mellitus se asociaron con un mayor riesgo de alteración neurológica tras la cirugía.

Conclusión

La presencia de alteraciones neurológicas es muy frecuente en pacientes con obesidad mórbida y EHmet. La cirugía bariátrica permite mejorar la función cognitiva y motora, asociada a una mejoría en el perfil metabólico, en la inflamación sistémica y en la función hepática, así como en la calidad de vida de los pacientes.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	13
1. ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA Y OBESIDAD MÓRBIDA.....	13
1.1. Definición e historia natural.....	13
1.2. Epidemiología.....	18
1.3. Fisiopatología.....	21
1.4. Diagnóstico.....	22
1.4.1. Métodos invasivos.....	23
1.4.2. Métodos no invasivos.....	27
1.5. Tratamiento.....	32
2. DETERIORO NEUROLÓGICO EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA.....	36
2.1. Definición.....	36
2.2. Manifestaciones clínicas.....	47
2.3. Patogenia.....	49
2.4. Diagnóstico.....	52
2.5. Tratamiento.....	55
3. CALIDAD DE VIDA EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA.....	57
4. CONSUMO DE ALCOHOL EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA.....	59
5. SISTEMA INMUNITARIO Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA.....	62
5.1. Citoquinas proinflamatorias.....	65
5.2. Citoquinas antiinflamatorias.....	66
II. JUSTIFICACIÓN.....	68
III. HIPÓTESIS.....	69

IV. OBJETIVOS.....	70
V. METODOLOGÍA PICO.....	72
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
1. DISEÑO.....	73
2. POBLACIÓN.....	73
3. TAMAÑO MUESTRAL.....	74
4. OBTENCIÓN DE DATOS.....	76
5. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS Y MOTORAS.....	77
5.1. PHES.....	78
5.2. Animal Naming Test.....	80
5.3. Test de Stroop.....	80
5.4. Test de claves oral.....	82
5.5. Test d2.....	83
5.6. Test de coordinación bimanual.....	85
5.7. Test de coordinación visomotora.....	85
6. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA.....	86
7. ESTUDIO DEL CONSUMO DE ALCOHOL.....	87
8. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES INMUNITARIAS – INFLAMATORIAS.....	88
8.1. Parámetros de inflamación periférica.....	88
9. ESTUDIO DEL DAÑO HEPÁTICO.....	90
9.1. Estudio anatomopatológico.....	90

9.2. Estudio de parámetros clínicos y analíticos.....	91
9.3. Elastografía hepática.....	92
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	93
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	94
VII.RESULTADOS.....	96
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	96
2. CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	99
2.1. Funciones cognitivas.....	99
2.2. Funciones motoras.....	108
3. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	113
3.1. Impacto de las alteraciones neurológicas en la calidad de vida.....	117
4. ESTUDIO DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	117
4.1 Impacto del consumo de alcohol en las alteraciones neurológicas.....	118
5. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES INMUNITARIAS – INFLAMATORIAS Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	119
5.1. Parámetros de inflamación periférica.....	119
5.2. Impacto de las alteraciones inmunitarias-inflamatorias en las alteraciones neurológicas.	121
6. ESTUDIO DEL DAÑO HEPÁTICO.....	125
6.1. Estudio anatomopatológico.....	125

6.2. Estudio de parámetros clínico-analíticos y evolución tras la cirugía bariátrica.....	127
6.3. Elastografía hepática y evolución tras la cirugía bariátrica.....	132
6.4. Impacto de los parámetros de daño hepático en las alteraciones neurológicas.....	134
7. EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA NEUROLÓGICA TRAS LA CIRUGÍA.....	150
VIII. DISCUSIÓN.....	152
1. GENERALIDADES.....	152
2. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	153
3. ALTERACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	157
4. ALTERACIONES EN EL CONSUMO DE ALCOHOL E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	159
5. ALTERACIONES INMUNITARIAS – INFLAMATORIAS E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	161
6. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	164
7. EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA NEUROLÓGICA TRAS LA CIRUGÍA.....	171
8. LIMITACIONES.....	172

IX. CONCLUSIONES.....	174
X. BIBLIOGRAFIA.....	175
XI. TABLAS Y FIGURAS.....	194
1. TABLAS.....	194
2. FIGURAS.....	196
XII. ANEXOS.....	201

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA Y OBESIDAD MÓRBIDA

1.1. Definición e historia natural

La obesidad es un problema de salud importante que ha alcanzado una proporción significativa en todo el mundo. La esteatosis hepática metabólica (EHmet o MASLD, del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) se ha convertido en la causa más común de hepatopatía crónica y su prevalencia está aumentando en todo el mundo en adultos y niños en paralelo a la epidemia mundial de la obesidad (1-3). La alta carga socioeconómica de la EHmet plantea un desafío de salud global que necesita ser abordado por las sociedades médicas y los responsables políticos (4, 5).

La obesidad es una compleja enfermedad crónica que se define por una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Existen diferentes grados según el Índice de Masa Corporal (IMC): sobrepeso (IMC igual o superior a 25), obesidad grado I (IMC igual o superior a 30), obesidad grado II (IMC igual o superior a 35) y obesidad grado III (IMC igual o superior a 40), más conocida como obesidad mórbida. Las categorías del IMC para definir la obesidad varían, en función de la edad y el género, para lactantes, niños y adolescentes. Este índice es un marcador indirecto de la grasa, y existen mediciones adicionales, como el perímetro de la cintura o de la cadera, que pueden ayudar a diagnosticar la obesidad. La EHmet está relacionada etiológicamente con la obesidad (6, 7), la diabetes mellitus (DM) (6, 8), la hiperlipidemia (6), la resistencia a la insulina (9-11) y el síndrome metabólico (12, 13). La presencia, duración y gravedad de la obesidad se asocian con un mayor riesgo de progresión de la EHmet.

La EHmet es una disfunción hepática originada por el acúmulo de grasa en el hígado en pacientes que presentan al menos un factor de riesgo cardiometabólico y sin otra causa discernible. Inicialmente, en el año 1980, Ludwig et al. (14) describieron la histología hepática de individuos con obesidad y DM que, sin un consumo significativo de alcohol, presentaban características casi idénticas a las de aquellos individuos con un consumo excesivo de alcohol, es decir, balonización de hepatocitos, cuerpos de Mallory, fibrosis perisinusoidal, infiltrado inflamatorio y esteatosis macrovesicular. De esta manera se establece por primera vez el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH, del inglés, *Non-Alcoholic Steatohepatitis*). Posteriormente, en 1986, Schaffner et al. (15) introdujeron el término enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA o NAFLD, del inglés, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) que describía más ampliamente el espectro histológico de la enfermedad, no solo incluyendo a aquellos pacientes que en la biopsia hepática presentaban inflamación como lo descrito por Ludwig (EHNA), sino también esteatosis hepática simple sin componente inflamatorio.

Posteriormente, en 2020 un panel de expertos introdujo un nuevo término (16), enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHGmet o MAFLD, del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*), considerada una definición positiva respecto a la anterior puesto que no requería una exclusión del consumo de alcohol. Sin embargo, dicha definición resultó poco precisa en relación a la coexistencia de diferentes etiologías en un mismo individuo o al no considerar el consumo de alcohol. Además, el uso del término "*fatty*" (graso) fue considerado estigmatizante y el criterio fijado para definir la disfunción metabólica con un mínimo de 2 factores de riesgo fue considerado demasiado restrictivo.

Estas limitaciones llevaron a un consenso internacional y multidisciplinar (consenso Delphi) (17) guiado por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD, del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, del inglés, *European Association for the Study of the Liver*), en colaboración con la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), con la participación de profesionales de todo el mundo, incluidos hepatólogos, gastroenterólogos, pediatras, endocrinólogos,

patólogos y expertos en salud pública y obesidad, junto con organismos reguladores y organizaciones de defensa de pacientes, para llegar a un consenso sobre un cambio en la nomenclatura y los criterios diagnósticos de la enfermedad. La reunión se llevó a cabo entre finales de 2021 y comienzos de 2022, involucrando a un total de 236 panelistas de 56 países, participando en cuatro rondas de encuestas en línea y dos reuniones híbridas.

Finalmente, la definición de EHmet se estableció en junio de 2023, sustituyendo la nomenclatura tradicional de EHGNA y EHGmet. Dicho cambio se realizó para reflejar mejor los mecanismos subyacentes que conducen a la enfermedad y para enfatizar que el depósito de grasa en el hígado no es una condición aislada, sino que es parte de una disfunción metabólica más amplia que afecta a todo el cuerpo. Además, se acordó reemplazar la palabra "*fatty*" (graso), considerada estigmatizante, por "*steatotic*" (esteatósico) y se estableció una nueva categoría, fuera de la EHmet pura, llamada enfermedad hepática metabólica y alcohólica (MetALD, del inglés, *Metabolic Alcohol-Associated Liver Disease*). Esta categoría considera a aquellos individuos con EHmet que consumen mayores cantidades de alcohol por día o por semana que las establecidas como límite superior de consumo en la definición de EHmet pero no cumplen criterios de enfermedad hepática alcohólica (ALD, del inglés, *Alcohol-associated Liver Disease*). Se consideran como enfermedad hepática metabólica y alcohólica los siguientes rangos de consumo para mujeres y hombres, respectivamente: 20-50 y 30-60 gramos/día, o 140-350 y 210-420 gramos/semana. A lo largo de la tesis doctoral se han mantenido los términos antiguos EHGNA/EHNA/EHGmet para describir los estudios que se realizaron previos al cambio de nomenclatura.

En la Tabla 1 se muestra la comparativa de las tres definiciones y en la Figura 1 las diferentes subcategorías dentro de la enfermedad hepática esteatósica.

Tabla 1. Comparativa de definiciones: EHGNA, EHGmet y EHmet.

Criterio	EHGNA	EHGmet	EHmet
Demostración de esteatosis (imagen, histología)	Requerida	Requerida	Requerida
Exclusión consumo excesivo de alcohol	Requerida	No requerida	Se permite consumo moderado, pero no consumo excesivo
Exclusión de hepatitis viral y otras enfermedades hepáticas	Requerida	No requerida	No requerida
Exclusión de causas secundarias de esteatosis hepática	Requerida	No requerida	Requerida
Presencia de factores de riesgo metabólicos	No requerida	Necesario: diabetes mellitus tipo 2, obesidad o 2 factores de riesgo metabólicos	Necesario: 1 o más factores de riesgo metabólicos

Abreviaturas: EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; EHGmet, enfermedad hepática grasa metabólica; EHmet, esteatosis hepática metabólica.

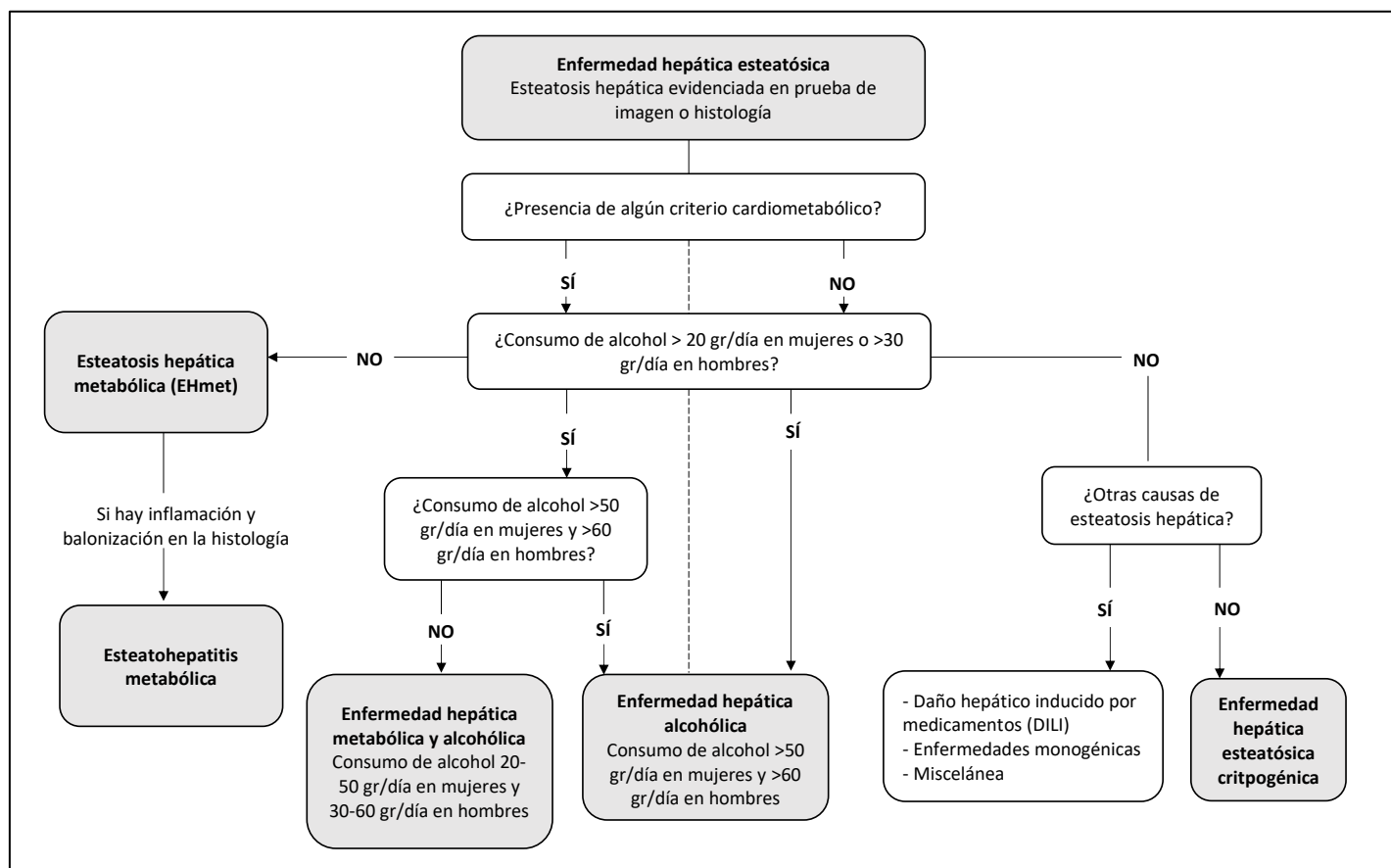


Figura 1. Subcategorías dentro de la enfermedad hepática esteatósica según la guía de la EASL 2024 (18). Abreviaturas: DILI, del inglés, Drug-Induced Liver Injury; EASL, del inglés, European Association for the Study of the Liver; EHmet, esteatosis hepática metabólica.

La EHmet comprende un espectro de enfermedad progresiva desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, con o sin fibrosis, la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma (HCC) (Figura 2) (5, 19-21). Mientras que la esteatosis simple parece ser una afección benigna y no progresiva (6, 8), la esteatohepatitis metabólica se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) junto con evidencia de daño hepático e inflamación con o sin diferentes grados de cicatrización o fibrosis (22, 23). La infiltración grasa del hígado (esteatosis) afecta del 15 al 30% de los adultos, lo que conduce al desarrollo de esteatohepatitis metabólica en un 12-40% y finalmente a cirrosis en un 15-25%. La obesidad se asocia independientemente con la EHmet y aumenta el riesgo de desarrollar fibrosis hepática (9, 12).

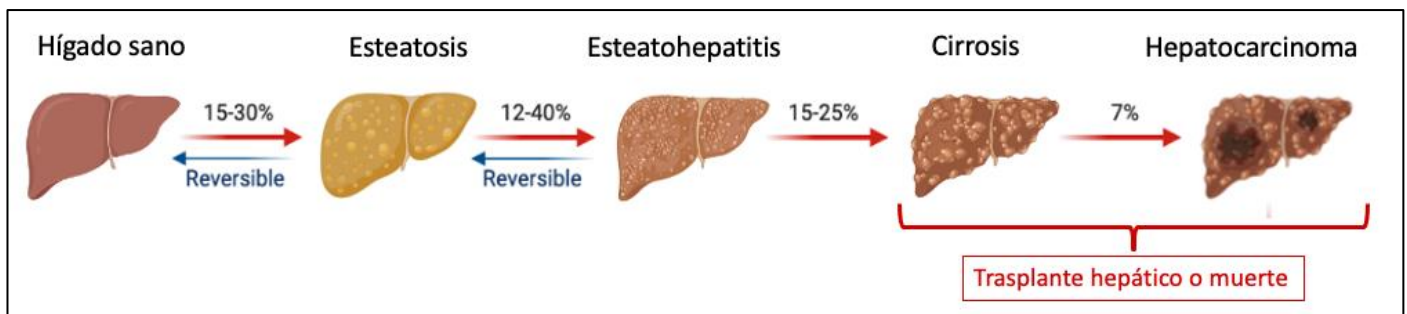


Figura 2. Historia natural de la esteatosis hepática metabólica.

1.2. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022, 2500 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales más de 890 millones eran obesos. Esto significa que el 43% de los adultos de 18 años o más (un 43% de hombres y un 44% de mujeres) tenían sobrepeso, lo que supone un aumento con respecto a 1990, cuando el porcentaje de adultos de 18 años o más con sobrepeso era del 25%. La prevalencia del sobrepeso variaba en función de la región: del 31% en las regiones de la OMS de Asia Sudoriental y África al 67% en la Región de las Américas. Asimismo, en 2022, alrededor del 16% de los adultos de 18 años o más en todo el mundo eran obesos. La prevalencia de la obesidad en todo el mundo ha aumentado en más del 100% entre 1990 y 2022.

Por otro lado, se estima una prevalencia media global de la EHmet del 25% en la población general (24, 25). Según una revisión publicada en 2024 (5), el 38% de todos los adultos y 7-14% de los niños y adolescentes padecen EHmet y para 2040, se prevé que la tasa de prevalencia de EHmet en adultos supere el 55%. Dicha cifra puede variar en función de los métodos diagnósticos utilizados y las diferencias geográficas así como de las características demográficas y antropométricas de la población estudiada, tales como la edad, el sexo, la raza, y sobre todo de las comorbilidades asociadas como la obesidad y la DM. Según un estudio realizado en centros de atención primaria en Corea

del Sur (26), la prevalencia de enfermedad hepática esteatósica fue casi del 40% en una cohorte de 2535 individuos sometidos a cribado de esta enfermedad por resonancia magnética con medición del contenido lipídico del hígado (MRI-PDFF, del inglés, *Magnetic Resonance Imaging-derived Proton Density Fat Fraction*) y elastografía por resonancia magnética (MRE, del inglés, *Magnetic Resonance Elastography*). De dicho porcentaje de individuos con enfermedad hepática esteatósica cumplieron criterios de EHmet casi el 30% seguido de la MetALD (5.6%). En Estados Unidos, utilizando la base de datos NHANES (del inglés, *National Health and Nutrition Examination Survey*) de 2017 a 2020 (27), se estimó una prevalencia de EHmet del 32.45% y de MetALD del 2.56%. Finalmente, en otro estudio llevado a cabo en Reino Unido, la prevalencia de EHmet fue del 24.1% y de MetALD del 2.1% (28).

La mayoría de las estimaciones sobre la prevalencia de EHGNA proceden de estudios que han empleado métodos diagnósticos no invasivos, especialmente ecografía o RM (resonancia magnética) (24, 29-31). En estudios que han utilizado únicamente la ecografía como método diagnóstico, la prevalencia de EHGNA varía entre el 17 y el 46% (32).

La prevalencia de EHGNA, EHNA y cirrosis hepática en pacientes obesos mórbidos se ha estimado en un 90%, 30% y 5-10%, respectivamente en países occidentales (33, 34), siendo la obesidad un factor de riesgo de esteatosis, EHNA y fibrosis avanzada (12, 35, 36). Asimismo, la prevalencia de EHGNA también aumenta significativamente hasta el 60% en pacientes con hiperlipidemia y al 30-50% en pacientes con DM (21).

En España, la prevalencia estimada de EHGNA en estudios poblacionales es del 25.8% con criterios ecográficos (37). La prevalencia estimada de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) asociada a EHGNA en la población española es del 0.019% según la metodología Delphi tras dos rondas de consulta con 41 hepatólogos expertos de 16 comunidades autónomas que recogen su experiencia en práctica clínica (38).

En 2022, Calleja et al. (39) realizaron un estudio observacional, retrospectivo, transversal y de base poblacional con datos fusionados de dos bases de datos españolas: una gran cohorte poblacional (ETHON), que incluía datos de elastografía, y una cohorte de EHNA multicéntrica confirmada por biopsia con datos pareados de elastografía. De los pacientes con elastografía hepática, el 5.6% tenían una medición de rigidez hepática ≥ 8 kPa. La proporción atribuible a EHNA utilizando variables clínicas y el CAP (parámetro de esteatosis, del inglés, *Controlled Attenuation Parameter*) fue del 57.3% y, por tanto, la prevalencia estimada de población con una rigidez hepática ≥ 8 kPa a causa de EHNA fue del 3.2%. En la cohorte de EHNA demostrada por biopsia, la prevalencia estimada de EHNA F2-F4 en la población adulta española fue del 2% siendo EHNA F2-F3 un 1.3% y cirrosis hepática (F4) el 0.7%.

Existen pocos estudios que hayan investigado la incidencia de la EHmet en la población general, registrando unas tasas de incidencia que varían entre 19.9 y 52.3 casos por 1000 personas/año en países asiáticos y de 28 casos por 1000 personas/año en países occidentales (40-42).

En resumen, en los últimos años se ha observado un aumento significativo de la prevalencia e incidencia de la EHmet en paralelo al aumento de la obesidad, tanto en adultos como en niños y adolescentes. Por ello, actualmente se considera tanto la obesidad como la EHmet un problema global de salud que puede ocasionar un gran impacto socioeconómico en todos los países del mundo.

Se estima que, en 2019, un IMC superior al óptimo provocó cinco millones de muertes por enfermedades no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, la DM, el cáncer, las enfermedades neurológicas, respiratorias crónicas o las digestivas (43). Las consecuencias económicas de la epidemia de obesidad también son importantes. Se calcula que, si no se toman medidas al respecto, el coste económico a escala mundial del sobrepeso y la obesidad alcanzará los 3 billones anuales de dólares americanos en el año 2030 y una cifra superior a los 18 billones en el año 2060 (44).

Las enfermedades hepáticas son responsables de más de dos millones de muertes al año y representan el 4% de todas las muertes en todo el mundo (1 de cada 25 muertes); suponen la 11ª causa de muerte global. En Europa son responsables del 3% de los fallecimientos (en 2019) y es la segunda causa de años de vida perdidos. Las muertes atribuibles a EHGNA han aumentado de 0.10% a 0.17% en los últimos 30 años siendo la segunda causa de trasplante hepático en Estados Unidos y Europa (4, 45).

Dado el elevado impacto social, sanitario y económico de las enfermedades hepáticas desde la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) se ha presentado un Plan Nacional de Salud Hepática: Reto 2032, en el que se prioriza su prevención y detección precoz. Este documento recoge un total de quince objetivos estratégicos, clasificados en tres grandes áreas de actuación: prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Se trata de una estrategia integral destinada a abordar de manera holística las enfermedades hepáticas y mejorar su gestión en el ámbito nacional con visión en el año 2032. Para ello se han definido hasta 80 líneas de acción específicas priorizadas por grupos de expertos en cada patología hepática, derivando en un total de 53 líneas de acción que componen dicho Plan Nacional de Salud Hepática (46).

1.3. Fisiopatología

En la obesidad, como en muchas otras enfermedades crónicas, la inflamación parece jugar un papel fundamental. El tejido adiposo no es únicamente un órgano de almacenamiento de energía, sino que ejerce importantes funciones endocrinas e inmunes. Estas funciones se logran principalmente a través de la liberación por el tejido adiposo blanco de adipocitocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, que incluyen leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 18 (IL-18). Aunque varios tejidos producen IL-6, el tejido adiposo parece ser el principal contribuyente a los niveles elevados de IL-6 en la obesidad (47). La leptina se describió por primera vez como una hormona contra la obesidad y sus niveles séricos se correlacionan con el IMC dado que los individuos obesos presentan concentraciones más altas. Se cree que la leptina participa en el desarrollo de la esteatohepatitis. Inicialmente, contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina y, posteriormente, de esteatosis y fibrosis hepática (48). La

adiponectina también es secretada por los adipocitos, pero, al contrario que la mayoría de las moléculas derivadas del tejido adiposo, en la obesidad disminuye. La adiponectina reduce la grasa corporal, mejora la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, y está inversamente asociada con el IMC y la resistencia a la insulina (48). Se cree que la producción aberrante de adipocitocinas, especialmente de adiponectina e IL-6, desempeña un papel principal en el desarrollo de la mayoría de los trastornos asociados con la obesidad (47, 49).

Un estudio posterior demostró que la obesidad mórbida induce fuertes alteraciones en la homeostasis del cGMP (guanosín monofosfato cíclico), que podrían estar involucradas en las alteraciones de las adipocitocinas (adiponectina, leptina, IL-6 e IL-18). Todos estos cambios, excepto el aumento de IL-18, se revierten 18 meses después de la cirugía bariátrica y la pérdida de peso (50). La inflamación sostenida en el hígado es crítica en la progresión de esteatosis simple a esteatohepatitis. Los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) así como las subpoblaciones específicas de linfocitos, desempeñan un papel fundamental en la iniciación y la perpetuación de la respuesta inflamatoria, con un importante impacto en la progresión de esteatosis a fibrosis (51). Durante los últimos años, un subconjunto específico de células efectoras T CD4, la subpoblación de linfocitos Th17 (linfocitos T helper 17), ha sido involucrado en la progresión de EHGNA a EHNA y a fibrosis hepática (51). Además, la EHGNA afecta al fenotipo de los monocitos circulantes (52), lo que sugiere que señales específicas inducidas por lesiones hepáticas pueden contribuir al reclutamiento de monocitos hepáticos y al estado de activación sistémica.

1.4. Diagnóstico

Según la última guía europea publicada en 2024 por la EASL, el diagnóstico de EHmet requiere la presencia de al menos un factor de riesgo cardiometabólico (Tabla 2) en un individuo con esteatosis documentada en pruebas de imagen o análisis histológico (18).

Tabla 2. Factores de riesgo cardiometabólico en la definición de EHmet según la guía de la EASL 2024 (18).

Factor de riesgo metabólico	Criterio en adultos
Sobrepeso u obesidad	<u>Índice de Masa Corporal</u> $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en personas asiáticas) <u>Circunferencia cintura:</u> $\geq 94\text{cm}$ en hombres y $\geq 80\text{cm}$ en mujeres (Europa) $\geq 90\text{cm}$ en hombres y $\geq 80\text{cm}$ en mujeres (Sur Asia y China) $\geq 85\text{cm}$ en hombres y $\geq 90\text{cm}$ en mujeres (Japón)
Prediabetes o Diabetes Mellitus tipo 2	<u>Prediabetes:</u> HbA1c 39-47 mmol/ml (5.7-6.4%) o glucemia en ayunas 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) o glucemia a las 2 h de la SOG 7.8-11 mmol/L (140-199 mg/dl) o <u>Diabetes tipo 2:</u> HbA1c $\geq 48 \text{ mmol/mol}$ ($\geq 6.5\%$) o glucemia en ayunas $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ($\geq 126 \text{ mg/dl}$) o glucemia a las 2 h de la SOG $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) o <u>Tratamiento para la diabetes tipo 2</u>
Triglicéridos	$\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ ($\geq 150 \text{ mg/dl}$) o tratamiento hipolipemiente
Colesterol HDL	$\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ ($\leq 39 \text{ mg/dl}$) en hombres y $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ ($\leq 50 \text{ mg/dl}$) en mujeres o tratamiento hipolipemiente
Tensión arterial	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o tratamiento antihipertensivo

Abreviaturas: EASL (del inglés, European Association for the Study of the Liver); HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, lipoproteína de alta densidad; SOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa.

1.4.1. Métodos invasivos

El “gold standard” para el diagnóstico de esteatohepatitis metabólica sigue siendo el estudio histológico, que se obtiene mediante una biopsia hepática. Mediante la evaluación histológica, se puede distinguir entre esteatohepatitis, una lesión con

potencial progresivo, y la esteatosis simple, sin potencial de progresar. La esteatosis simple se define como la presencia de esteatosis predominantemente macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos de la muestra. La esteatohepatitis se define histopatológicamente por la presencia de un conjunto de características: esteatosis, inflamación lobulillar y portal y balonización de los hepatocitos. Además, la histología puede orientar acerca de otras causas específicas de esteatosis hepática que pueden requerir un tratamiento específico como trastornos hormonales, genéticos, exposición a sustancias tóxicas y reacciones adversas a medicamentos, entre otras. Finalmente, la biopsia permite establecer la magnitud de la fibrosis hepática, haciendo posible la estadificación de la EHmet.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para estadificar la histología hepática centrados principalmente en evaluar la inflamación (grado) y la fibrosis (estadio) hepática, aunque éstos no han sido específicamente diseñados y validados para la EHmet.

El sistema de puntuación Batts-Ludwig fue introducido en 1995 para describir la histología en pacientes con hepatitis crónica (53). Los valores tanto del estadio y del grado varían de 0 a 4. La estadificación se basa en la presencia de fibrosis portal/periportal y la formación de septos con/sin cirrosis, que corresponden al estadio 4, mientras que el grado se basa en la actividad portal/periportal o la actividad lobulillar.

El sistema de puntuación METAVIR (del inglés, *Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis*) fue inicialmente diseñado en 1996 para evaluar la histología hepática de individuos infectados con el virus de la hepatitis C (54). El nivel de fibrosis varía de F0 (sin fibrosis) a F4 (cirrosis) y se basa principalmente en la presencia de fibrosis en el tracto portal y el número de septos. Un estadio F2 o superior se considera fibrosis significativa, mientras que F3 o superior se considera fibrosis avanzada. La actividad histológica evalúa la presencia de hepatitis de interfase y la necrosis lobulillar y se clasifica como A0 (ninguna actividad), A1 (actividad leve), A2 (actividad moderada) y A3 (actividad grave).

El sistema de Ishak también conocido como Knodell modificado o índice de actividad histológica modificado (55) evalúa el nivel de fibrosis desde una puntuación de 0 (sin fibrosis) a 6 (cirrosis). La actividad inflamatoria se clasifica de 0 a 18 y se calcula teniendo en cuenta el nivel de necrosis fragmentada (puntuación 0-4), necrosis confluyente (puntuación 0-6), necrosis focal, apoptosis e inflamación focal (puntuación 0-4) e inflamación portal (puntuación 0-4).

Debido a su complejidad, el sistema de Ishak es menos reproducible que los sistemas de puntuación METAVIR y Batts-Ludwig y además, no es fácil de aplicar en la práctica clínica habitual. Por ello, la AASLD recomienda que estos sistemas de puntuación complejos sean utilizados en ensayos clínicos que involucren grandes cohortes de pacientes, mientras que los sistemas más simples, como Batts-Ludwig y METAVIR, serían más apropiados para su uso en la práctica clínica habitual (56).

Actualmente, la herramienta más utilizada y validada específicamente para la evaluación histológica de la esteatohepatitis metabólica es la escala de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAS, del inglés, *Non-Alcoholic fatty liver disease Activity Score*), desarrollado y validado por el Comité de Patología de la Red de Investigación Clínica de Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH CRN, del inglés, *Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network*), patrocinado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK, del inglés, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*) en 2005 (23). El sistema NAS asigna una puntuación de 0 a 8 basada en tres hallazgos histológicos: esteatosis, inflamación lobular y balonización hepatocelular. La presencia de esteatosis se puntúa de 0 a 3, la inflamación de 0 a 3 y la balonización de 0 a 2. La escala NAS no pretendía reemplazar al diagnóstico histológico, sino proporcionar una herramienta sensible para evaluar los cambios que podrían ocurrir con el tratamiento en el contexto de ensayos clínicos. Sin embargo, algunos estudios han utilizado valores umbral de la escala NAS, específicamente $NAS \geq 5$, como sustituto del diagnóstico histológico de esteatohepatitis metabólica y un valor $NAS < 3$ como diagnóstico de exclusión (no esteatohepatitis metabólica). Para evaluar si este uso no intencionado de la escala NAS es válido, Brunt et al. revisaron en 2011 los datos clínicos e histológicos de los estudios de la NASH CRN

(57). Dicho estudio, demostró que, si bien la escala NAS se correlacionaba con el diagnóstico de EHNA, esto ocurría sobre todo en los extremos inferior y superior del espectro. Además el diagnóstico de EHNA se asoció fuertemente con la presencia de DM y la resistencia a la insulina estimada mediante la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR, del inglés, *homeostasis model assessment-estimated insulin resistance*). Sin embargo, la escala NAS no tiene en cuenta la fibrosis al tratarse de un concepto irreversible y consecuencia de la actividad de la enfermedad. Por ello, Kleiner et al. (23) propusieron el uso de un sistema independiente para la estadificación de la fibrosis junto con la NAS, el sistema NASH-CRN. Dicho sistema asigna una puntuación de 0 a 4 basada en la presencia, cantidad y distribución de la fibrosis.

La principal limitación de la biopsia hepática es la naturaleza invasiva del procedimiento ya que puede presentar complicaciones menores como dolor leve o mayores como la perforación e incluso la muerte. Actualmente, la mayoría de las biopsias hepáticas se realizan bajo control ecográfico. Según la guía de la EASL 2024 (18), en la mayoría de los casos, no se requiere biopsia hepática para el manejo clínico de individuos con EHmet; sin embargo, la biopsia hepática aún es necesaria para el diagnóstico definitivo de esteatohepatitis metabólica y puede ayudar a descartar otras etiologías de enfermedad hepática. Dicha guía también concluye que la biopsia hepática no es adecuada para controlar la evolución de la enfermedad o la respuesta al tratamiento en la práctica clínica habitual debido a su invasividad y a las limitaciones relacionadas con el procedimiento, sí considerándose en casos individuales o en ensayos clínicos.

Al igual que con la interpretación de la biopsia hepática, la experiencia del operador y el tamaño de la muestra son factores importantes en el éxito del análisis histológico (58). Se considera adecuada una biopsia hepática de al menos 1.6 cm de longitud con 1.2-1.8 mm de diámetro, que contenga aproximadamente 10 tractos portales (59). A diferencia de estudios previos, en el estudio llevado a cabo por Larson et al. en 2007 (60) se encontró una variabilidad mínima para la esteatosis, la puntuación de la escala NAS ≥ 5 y la fibrosis en biopsias de hígado obtenidas de los lóbulos derecho

e izquierdo en un grupo de pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

1.4.2. Métodos no invasivos

Debido a las mencionadas limitaciones de la biopsia hepática se han desarrollado métodos no invasivos para evaluar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática. Los métodos no invasivos se basan principalmente en el análisis de parámetros sanguíneos o en técnicas diagnósticas por imagen que reflejan principalmente las propiedades mecánicas del tejido hepático. Es importante destacar que estos métodos carecen de potencia en la población general y, por lo tanto, son útiles en cohortes seleccionadas de individuos con sospecha de EHmet.

Se ha demostrado que una combinación de parámetros sanguíneos y datos antropométricos permite una mejor predicción de la fibrosis que los valores de enzimas hepáticas individuales. Por ello, se han desarrollado varios índices que permiten predecir el riesgo de fibrosis hepática:

- FIB-4 (índice de fibrosis-4) (61) = $\text{edad} \times \text{AST} / (\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$. Edad en años, ALT y AST en U/L y recuento de plaquetas en $10^9/\text{L}$. Interpretación: alto riesgo (>2.67), riesgo intermedio ($1.30-2.67$) y bajo riesgo (<1.30). En individuos mayores de 65 años, se aplica un valor de corte inferior (>2).
- APRI (índice de relación AST/plaquetas) (62) = $(\text{AST} / \text{AST límite superior de la normalidad}) \times (100 / \text{plaquetas})$. AST en U/L; recuento de plaquetas en $10^9/\text{L}$. Interpretación: alto riesgo (>1) y bajo riesgo (≤ 1).
- NFS (puntuación de fibrosis de NAFLD, del inglés, *NAFLD fibrosis score*) (63) = $-1,675 + 0,037 \times \text{edad} + 0,094 \times \text{IMC} + 1,13 \times \text{glucosa alterada en ayunas (sí = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas} - 0,66 \times \text{albúmina}$. Edad en años; IMC en kg/m^2 ; AST y ALT en U/L; recuento de plaquetas en $10^9/\text{L}$ y albúmina en g/dl . Interpretación: alto riesgo (>0.676), riesgo intermedio (-1.455 a 0.676) y bajo riesgo (<-1.455).
- HFS (puntuación de fibrosis Hepamet, del inglés, *Hepamet Fibrosis Score*) (64): $1 / (1 + e^{(5.390 - 0.986 \times \text{edad [45-64 años]} - 1.719 \times \text{edad } [\geq 65 \text{ años}] + 0.875 \times$

sexo masculino - 0.896 x AST [35-69 IU/L] - 2.126 x AST $\geq$ 70 IU/L] - 0.027 x albúmina [4-4.49 g/dL] - 0.897 x albúmina [$<$ 4 g/dL] - 0.899 x HOMA-IR [2-3.99 sin DM] - 1.497 x HOMA-IR $\geq$ 4 sin DM] - 2.184 x DM - 0.882 x plaquetas [155-219] - 2.233 x plaquetas [$<$ 155])). Edad en años; AST en U/L; albúmina en g/dl; recuento de plaquetas en 10^9 /L. Interpretación: alto riesgo ($>$ 0.47), riesgo intermedio (0.12-0.47) y bajo riesgo ($<$ 0.12). Según Ampuero et al. (64) el índice HFS consiguió una mejor identificación de los pacientes que debían someterse a una biopsia hepática y redujo el número de pacientes con resultados indeterminados (del 30% al 20%) en los índices FIB-4 y NFS.

- ELF (del inglés, *Enhanced Liver Fibrosis score*) (65) = $2.494 + 0.846 \times (\text{ácido hialurónico}) + 0.735 \times (\text{péptido amino terminal del procolágeno tipo III}) + 0.391 \times (\text{inhibidor tisular de las metaloproteinasas de matriz 1})$. Interpretación: riesgo de fibrosis si ≥ 9.8 . Este índice presenta menos falsos positivos y negativos que FIB-4 y NFS pero no se utiliza habitualmente en la práctica clínica habitual.

El FIB-4 es el índice más ampliamente utilizado y validado. Sin embargo, su capacidad para detectar fibrosis es limitada en el rango intermedio (1.30-2.67), en ancianos y en individuos con DM tipo 2 (66). Por ello, el FIB-4 como único índice puede dar muchos falsos positivos, especialmente en poblaciones con menor prevalencia. Tanto el FIB-4 como la NFS tienen una precisión moderada para predecir estadios de fibrosis $\geq$ F3 con una AUROC (área bajo la curva ROC) de aproximadamente 0.77 y 0.75, respectivamente (67). Además, ambos índices tienen una menor validez en individuos menores de 35 años (68).

Para realizar un correcto diagnóstico de EHmet también se deben considerar otras etiologías que contribuyen a la esteatosis hepática, como el consumo de alcohol. En este sentido, hasta el 25% de los pacientes con EHmet no declaran directamente el consumo de alcohol y corren el riesgo de sufrir daño hepático relacionado con el alcohol (69, 70). Por ello, en el diagnóstico de EHmet también se deben incluir herramientas para determinar el consumo de alcohol tales como el cuestionario AUDIT (del inglés, *Alcohol Use Disorders Inventory Test*) o la detección de metabolitos del alcohol en sangre, orina o cabello.

Las técnicas de imagen convencionales tales como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) o la RM permiten evaluar la esteatosis pero no son capaces de cuantificar el estadio de fibrosis. Para evaluar la fibrosis se han desarrollado técnicas de diagnóstico por imagen específicas como la elastografía por ultrasonidos (elastografía transitoria) o por resonancia (MRE) (71).

La elastografía transitoria a vibración controlada (VCTE, del inglés, *vibration-controlled transient elastography*) o FibroScan® es una de las técnicas más utilizadas y validadas que permite determinar simultáneamente la rigidez hepática (LSM, del inglés *liver stiffness measure*) y el CAP para la evaluación de la fibrosis y la esteatosis hepática, respectivamente (72, 73). El valor que se utiliza para establecer la LSM y el CAP es la mediana de 10 determinaciones. Los valores de fibrosis (LSM) que puede detectar el FibroScan® están comprendidos entre 2.5 y 75 kPa y las personas sanas suelen tener en torno a 5.5 kPa. Los grados de fibrosis se dividen en 4 siendo F0 = no fibrosis y F4 = fibrosis máxima o cirrosis. En los pacientes con EHmet, los grados de fibrosis se establecen de la siguiente manera: <8 kPa = F0 - F1; 8-9.5 kPa = F2; 9.6-14 kPa = F3; >14 kPa = F4. La puntuación CAP (esteatosis) se mide en decibeles por metro (dB/m) y varía entre los 100 y los 400 dB/m. Los grados de esteatosis se clasifican en S0 (<248dB/m), S1 (≥248 dB/m), S2 (≥268 dB/m) y S3 (≥280 dB/m) (74).

El FibroScan® proporciona una buena estimación en estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) y permite descartarla con un elevado valor predictivo negativo (75). Asimismo, es una herramienta útil para monitorizar la progresión de la fibrosis hepática en la práctica clínica habitual (75). La medición de la rigidez hepática mediante el FibroScan® no solo refleja el grado de fibrosis hepática, sino que también predice el riesgo de hepatocarcinoma, hipertensión portal y la presencia de varices (76). En un estudio llevado a cabo en 2023 (77) con datos de elastografía transitoria se concluyó que valores elevados de CAP y LSM también predicen mortalidad. En concreto, un CAP ≥285 presentó un riesgo de mortalidad 2.2 veces mayor y una LSM 10–19.9 y ≥20 kPa confirieron 3.4 veces y 5.2 veces más riesgo de mortalidad. Sin embargo, el valor del FibroScan® está limitado en pacientes con espacios intercostales estrechos, pacientes

obesos ($\text{IMC} > 28 \text{ kg/m}^2$) y pacientes con ascitis. Además, la inflamación del hígado por otras causas y la dilatación de las vías biliares también pueden elevar de forma significativa la rigidez hepática sin que esto tenga relación con la presencia de fibrosis.

Otro método de elastografía basado en ultrasonidos es la elastografía por ondas de cizalla (SWE, del inglés, *shear wave elastography*) que muestra una capacidad similar a la VCTE para evaluar la fibrosis hepática (78, 79).

La MRE también permite evaluar la rigidez hepática pero su disponibilidad es baja porque requiere un hardware especializado. Se han publicado varios estudios que comparan la elastografía basada en ultrasonidos frente a la basada en RM obteniendo resultados similares en cuanto a la calidad en la estadificación de la fibrosis hepática (80-82).

Otros métodos indirectos basados en RM son el protocolo de imágenes LiverMultiScan (83) que evalúa la fibrosis hepática así como la actividad inflamatoria y la medición del contenido lipídico del hígado basada en PDFF (MRI-PDFF) (84) que permite detectar las primeras etapas de la esteatosis. Sin embargo, actualmente su baja disponibilidad y su elevado coste restringen su uso generalizado.

Recientemente se han propuesto varias escalas no invasivas para determinar la fibrosis hepática y la inflamación (esteatohepatitis metabólica) que combinan parámetros analíticos y técnicas de imagen:

- $\text{MAST} = \text{MRE} + \text{MRI-PDFF} + \text{AST}$ (85).
- $\text{FAST (Fibroscan}^{\text{®}}\text{-AST)} = \text{VCTE (LSM, CAP)} + \text{AST}$ (86).
- $\text{MEFIB} = \text{MRE} + \text{FIB-4}$ (87, 88).

Actualmente se está investigando cuál de estas escalas tiene un mejor rendimiento diagnóstico. Algunos estudios sugieren que para detectar fibrosis significativa, la puntuación MEFIB supera tanto a la MAST como a la FAST (89) mientras que otros concluyen que las puntuaciones FAST y MAST superan a MEFIB en pacientes con DM tipo 2 y EHmet (90).

Según la guía publicada en 2024 por la EASL (18), en individuos con factores de riesgo metabólico o signos de esteatosis hepática se recomienda una estrategia de varios pasos para la evaluación no invasiva del riesgo de fibrosis avanzada y complicaciones relacionadas con el hígado. Primero, se debe utilizar un índice serológico como el FIB-4 para estratificar el riesgo de fibrosis avanzada. A continuación, se recomienda realizar alguna técnica de imagen, como la elastografía hepática, para aclarar el estadio de fibrosis en grupos de riesgo medio o en grupos de alto riesgo. (Figura 3).

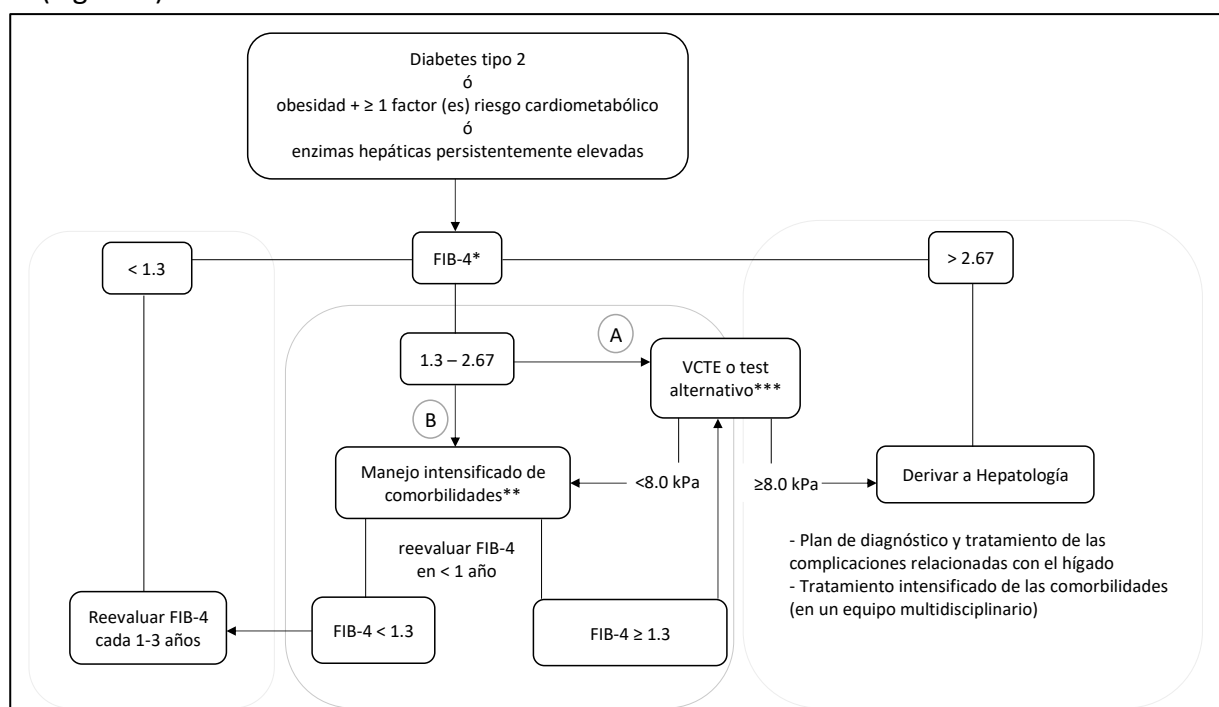


Figura 3. Estrategia propuesta por la EASL en 2024 (18) para la evaluación no invasiva del riesgo de fibrosis avanzada y complicaciones relacionados con el hígado en individuos con factores de riesgo metabólico o signos de esteatosis hepática. Los individuos con diabetes de tipo 2 u obesidad abdominal y ≥1 factor de riesgo cardiometabólico adicional o enzimas hepáticas persistentemente elevadas deben someterse a un proceso diagnóstico de varios pasos, como se indica en la figura, para identificar a los individuos con esteatosis hepática y fibrosis avanzada. El algoritmo también se puede aplicar en caso de hallazgo incidental de esteatosis. * Umbrales FIB-4 válidos para personas de ≤65 años (para personas de >65 años: el valor de corte inferior FIB-4 es 2.0) ** p. ej., intervención en el estilo de vida, tratamiento de comorbilidades (p. ej., GLP1RA), procedimientos bariátricos *** p. ej., MRE, SWE, ELF con umbrales adaptados. A y B son opciones, según la historia clínica, el contexto clínico y los recursos locales. Abreviaturas: EASL, del inglés, European Association for the Study of the Liver; ELF, test para fibrosis hepática avanzada; FIB-4, índice de fibrosis-4; GLP1RA, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; MRE, elastografía por resonancia magnética; SWE, elastografía por ondas de corte; VCTE, elastografía transitoria controlada por vibración.

1.5. Tratamiento

El tratamiento de la EHmet se basa en un enfoque multidisciplinario basado en modificar el estilo de vida, tratar factores metabólicos asociados y, en algunos casos, utilizar medicamentos específicos (91). La guía de la EASL de 2024 (18) establece unos objetivos de pérdida de peso y unas recomendaciones sobre el estilo de vida que incluyen la calidad de dieta, la actividad física y el consumo de tóxicos (Figura 4).

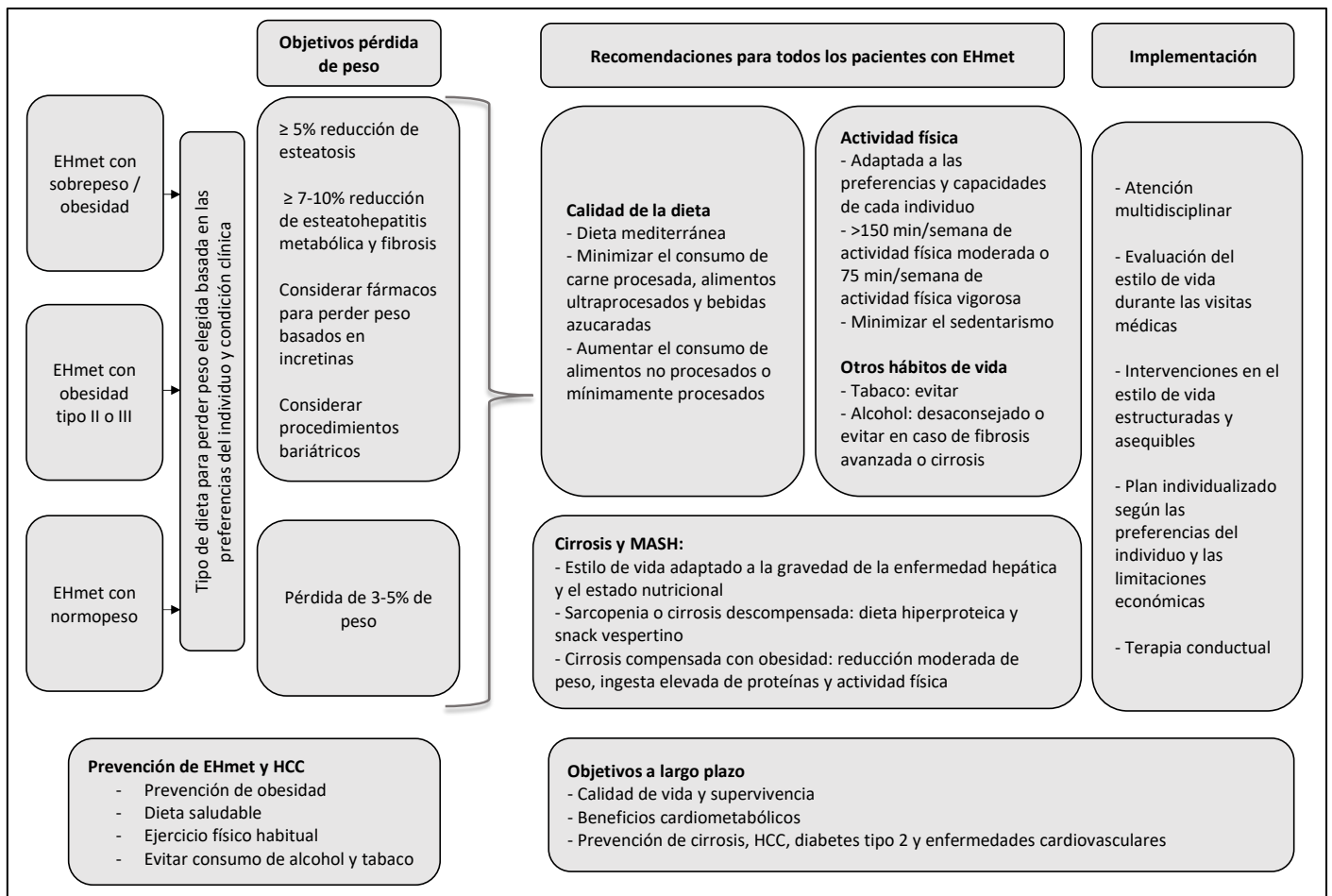


Figura 4. Algoritmo de manejo del estilo de vida para la EHmet (18). Nota: La terapia conductual incluye: autocontrol, médicos que proporcionan autoeficacia y motivación a las personas afectadas, establecimiento de objetivos realistas negociables y superación de barreras. Ejemplos de alimentos no procesados/mínimamente procesados: verduras, frutas (no zumos), productos lácteos bajos en grasa, nueces, aceite de oliva, legumbres, pescado y aves de corral sin procesar. Sobrepeso/obesidad: Sobrepeso: IMC de 25-29.9 kg/m² (no asiáticos) o 23-24.9 (asiáticos), Obesidad grado I: ≥ 30 kg/m² (no asiáticos) o ≥ 25 kg/m² (asiáticos). Obesidad grado II: IMC ≥ 35 kg/m² (no asiáticos) o ≥ 30 kg/m² (asiáticos). Peso normal: IMC <25 kg/m² (no asiáticos) o <23 kg/m² (asiáticos). Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; EHmet, esteatosis hepática metabólica; HCC, carcinoma hepatocelular.

En términos generales, se recomienda una dieta mediterránea que incluye cereales integrales, frutas, verduras, pescados, legumbres, frutos secos, aceite de oliva virgen extra, a la que podemos añadir algunos antioxidantes como el café, té verde o chocolate negro y los probióticos incluidos en leches fermentadas como el yogur.

Un ensayo clínico con criterios de valoración histológicos sugirió que se requiere una reducción del peso corporal $\geq 5\%$ para reducir la esteatosis, de 7-10% para mejorar la inflamación y $\geq 10\%$ para mejorar la fibrosis (92). Sin embargo, en la práctica clínica habitual esa pérdida de peso mediante dieta y ejercicio físico es difícil de alcanzar y sobre todo de mantener a largo plazo. Un estudio llevado a cabo en Estado Unidos concluyó que sólo el 32% de los pacientes con EHGA que inicialmente tenían sobrepeso u obesidad lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ en algún momento durante el seguimiento (39 meses) y sólo el 25% mantuvo la pérdida de peso (93).

En abril de 2003, Deitel y Greenstein publicaron en la revista *Obesity Surgery* las recomendaciones para expresar adecuadamente la pérdida de peso, que debe realizarse utilizando las siguientes determinaciones (94):

- Porcentaje de sobrepeso perdido o porcentaje de pérdida del exceso de peso (%PEP): $(\text{Peso inicial} - \text{Peso actual}) / (\text{Peso inicial} - \text{Peso ideal}) \times 100$
- Porcentaje de IMC perdido (%IMCP): $(\text{IMC inicial} - \text{IMC final}) / (\text{IMC inicial}) \times 100$
- Porcentaje del exceso de IMC perdido (%EIMCP)
 - $100 - [(\text{IMC final} - 25) / (\text{IMC inicial} - 25) \times 100]$
 - $(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual}) / (\text{IMC inicial} - 25) \times 100$
- Porcentaje de pérdida total del peso corporal (%PTP): $[(\text{Peso inicial} - \text{Peso actual}) / (\text{Peso inicial})] \times 100$.

En 2004, Larrad et al. (95) concluyeron que el porcentaje de EIMCP puede utilizarse como indicador único de calidad de la cirugía bariátrica siendo un resultado excelente si supera el 65%, bueno si se encuentra entre el 50 y el 65% y fracaso si es menor del 50%, evaluado a los 12 meses del procedimiento quirúrgico.

En la Figura 5 se describen los tratamientos recomendados por la última guía de la EASL (18) más allá de las modificaciones en el estilo de vida. En España todavía no hay ningún tratamiento farmacológico específico aprobado para la EHmet. El tratamiento farmacológico se considera en pacientes con esteatohepatitis metabólica confirmada, fibrosis significativa o factores de riesgo metabólico importantes. Actualmente existen algunos fármacos en investigación. Entre ellos destaca el resmetirom (agonista selectivo de los receptores beta de la hormona tiroidea -THR- β) que ha demostrado eficacia histológica frente a la esteatohepatitis y la fibrosis en un ensayo clínico fase 3 (96). Por ello, la última guía de la EASL publicada recientemente (18) establece que, si está aprobado localmente, los adultos con esteatohepatitis metabólica no cirróticos pero con fibrosis significativa (estadio $\geq$ F2) deben ser considerados para iniciar tratamiento con resmetirom como terapia dirigida frente a la esteatohepatitis metabólica. Los agonistas del receptor de farnesoide X (FXR), como el ácido obeticolico, regulan el metabolismo de los ácidos biliares y los lípidos, con potencial para mejorar la función hepática y reducir la esteatosis (97). Por otro lado, los agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), incluyendo pioglitazona y elafibranor, actúan modulando el metabolismo lipídico y suprimiendo la inflamación hepática (98). Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como empagliflozina, han mostrado beneficios significativos en la reducción de la esteatosis, la inflamación y la fibrosis, especialmente en pacientes con DM tipo 2 y EHmet (99). De igual manera, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y coagonistas (agonista dual GLP1/polipéptido insulínico dependiente de glucosa-GIP), tales como semaglutida o liraglutida y tirzepatida, mejoran la sensibilidad a la insulina, promueven la pérdida de peso y disminuyen la acumulación de grasa hepática (100, 101), especialmente indicados en pacientes con DM tipo 2 u obesidad. En la esfera de los inhibidores específicos, el selonsertib, que bloquea la quinasa reguladora de la señal de apoptosis 1 (ASK1), muestra potencial para reducir la inflamación y fibrosis en modelos animales, aunque su eficacia en humanos aún está en evaluación (102). Finalmente, antioxidantes como la vitamina E también han sido estudiados por su capacidad de reducir la inflamación y la esteatosis hepática (103). Sin embargo, actualmente no existen datos claros sobre la mejoría de la fibrosis y no se ha realizado

ningún ensayo de fase III a gran escala. Se continúan investigando nuevas dianas terapéuticas, incluyendo la modulación del microbioma intestinal y la inhibición de rutas metabólicas específicas, abriendo nuevas perspectivas para el tratamiento de esta enfermedad.

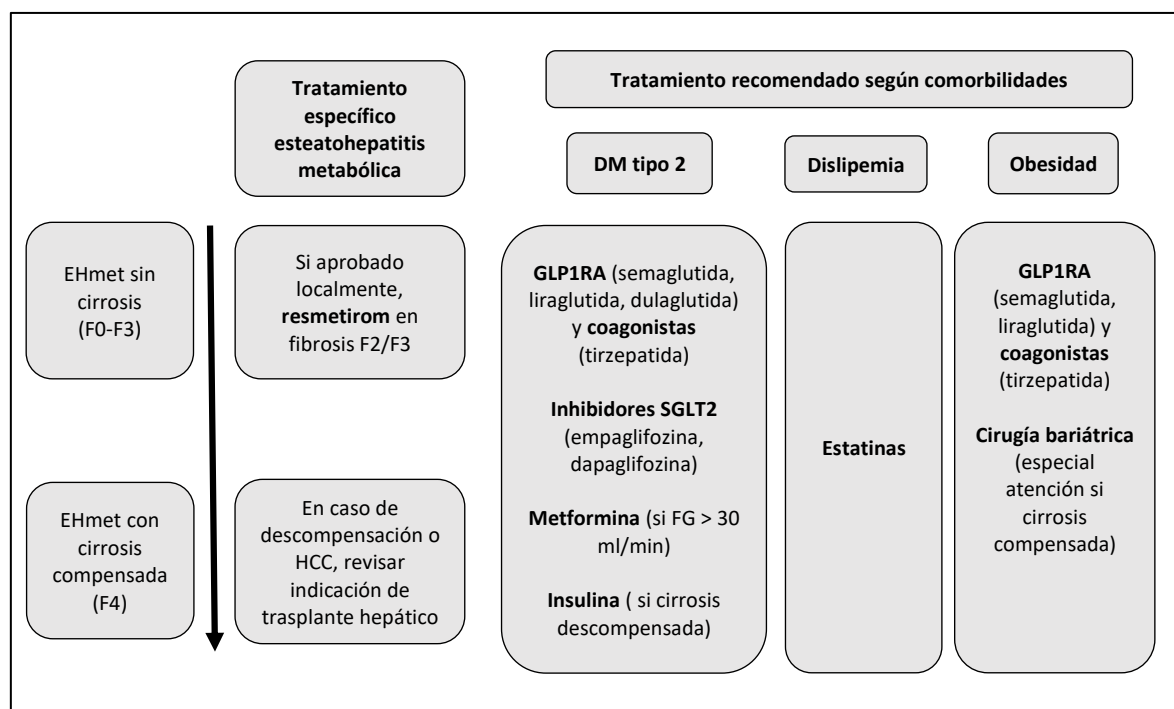


Figura 5. Recomendaciones de tratamiento más allá de la modificación del estilo de vida en pacientes con EHmet según la guía de la EASL (18). Abreviaturas: GLP1RA, agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; EHmet, esteatosis hepática metabólica; FG, filtrado glomerular; HCC, carcinoma hepatocelular; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; DM, diabetes mellitus.

En pacientes con obesidad y enfermedad metabólica, la cirugía bariátrica tiene efectos sustanciales y sostenidos en la reducción del peso y en la mejoría del síndrome metabólico (104-106). Las indicaciones actuales para la realización de una cirugía bariátrica son un IMC ≥ 40 kg/m², o un IMC ≥ 35 –40 kg/m² en presencia de comorbilidades asociadas, o un IMC ≥ 30 –35 kg/m² si los individuos presentan DM tipo 2 y/o hipertensión arterial con mal control a pesar de una terapia médica óptima (107).

Muchos estudios prospectivos han demostrado que la cirugía bariátrica induce una pérdida de peso estable, una remisión de la DM tipo 2 (108), una mejora del riesgo cardiovascular (109), y una reducción del riesgo de cáncer (incluido el hepatocarcinoma)

(110). Estudios observacionales con biopsia hepática han sugerido que la pérdida de peso tras cirugía también se asocia con una mejoría de la inflamación y fibrosis hepática (111-113), un menor riesgo de eventos cardiovasculares, de complicaciones hepáticas y de desarrollo de hepatocarcinoma (114-116). En un metaanálisis y una revisión sistemática llevada a cabo por Lee et al. en 2019 (117) se compararon los hallazgos de la biopsia hepática antes y después de la cirugía bariátrica en pacientes obesos de un total de 32 estudios de cohortes. La cirugía bariátrica indujo una resolución, confirmada por biopsia, de la esteatosis en el 66% de los pacientes, de la inflamación en el 50%, de la balonización en el 76% y de la fibrosis en el 40%. Sin embargo, la cirugía bariátrica dio lugar a la aparición o empeoramiento de características de la EHGNA, como la fibrosis, en el 12% de los pacientes.

El estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado BRAVES en 2023 demostró la resolución histológica de EHNA sin empeoramiento de la fibrosis en el 55% de los pacientes al año de la realización de la cirugía bariátrica frente al 15% en el grupo de modificación del estilo de vida en el análisis por intención de tratar (118).

Finalmente, un estudio prospectivo publicado recientemente en 2024 (119) evaluó la rigidez hepática mediante elastografía antes de la cirugía bariátrica y a los 3 meses de la misma. El estudio demostró una mejoría significativa de los niveles de rigidez hepática y esteatosis así como de otros parámetros de daño hepático (ALT; GGT; FIB-4) en los tres primeros meses tras la cirugía.

2. DETERIORO NEUROLÓGICO EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA

2.1. Definición

Clásicamente, cuando se aborda la cuestión de la afectación neurológica en pacientes con hepatopatías, existen dos situaciones que sobresalen debido a su relevancia y visibilidad clínica. Por un lado, el deterioro cognitivo asociado a la

hepatopatía alcohólica, caracterizado por la atrofia cerebral y la toxicidad neuronal crónica inducida por el consumo prolongado de alcohol. Por otro lado, el deterioro cognitivo relacionado con la cirrosis hepática, independientemente de su etiología, que se manifiesta principalmente como encefalopatía hepática (EH). Este último fenómeno es particularmente complejo, ya que implica una disfunción cerebral que ocurre en el contexto de una insuficiencia hepática avanzada, lo que lleva a una acumulación de toxinas como el amonio en sangre, la neuroinflamación y disfunción astrocitaria, el estrés oxidativo y la disbiosis intestinal, que a su vez afectan el funcionamiento del sistema nervioso central (120).

Cuando las alteraciones neurológicas vinculadas a la encefalopatía hepática no son evidentes a nivel clínico, según la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN, del inglés, *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*), se habla de encefalopatía hepática encubierta (EHE). Este término agrupa dos formas de afectación cerebral de difícil diagnóstico clínico: la encefalopatía hepática mínima (EHM) y la encefalopatía hepática grado I (121, 122). Ambas condiciones son subtipos de EHE que se caracterizan por una disfunción neurológica que no se traduce en síntomas evidentes o en alteraciones cognitivas marcadas, pero que pueden ser detectadas mediante test psicométricos especializados o evaluaciones neurofisiológicas. Por tanto, la afectación cerebral en pacientes con hepatopatías, especialmente en aquellos con cirrosis hepática, es un fenómeno complejo y multifactorial que puede variar desde alteraciones neurológicas sutiles, como la EHM, hasta formas más graves y clínicas de encefalopatía hepática conocida como encefalopatía hepática clínica o manifiesta (EHC). La EHM puede estar presente hasta en el 80% de los pacientes con cirrosis en función del tipo de test diagnóstico utilizado y su presencia se ha relacionado claramente con un empeoramiento en la calidad de vida, pero además se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollo de EHC, necesidad de ingreso hospitalario y muerte (123).

Sin embargo, la afectación cerebral en los pacientes con enfermedades hepáticas no solo se limita a estas dos situaciones. Desde hace años se ha descrito un deterioro cognitivo en diferentes hepatopatías incluso en estadios no cirróticos. En 2004

Weissenborn et al. (124) concluyeron que los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C sin cirrosis presentaban evidencia de afectación cognitiva, principalmente en forma de atención y función ejecutiva con niveles más altos de ansiedad y depresión y peor calidad de vida. Posteriormente, en 2008, un estudio determinó que un 53% de pacientes con colangitis biliar primaria presentaba alteraciones moderadas o graves de concentración y/o memoria no claramente relacionadas con la gravedad de la enfermedad hepática, en algunos casos asociado a la presencia de lesiones estructurales cerebrales y disfunción autonómica (125). Un estudio posterior en 2012 (126) sugería que un porcentaje significativo de los pacientes con EHNA sin cirrosis también podían presentar deterioro cognitivo si sus niveles de amonio en sangre e inflamación (medida por citoquinas inflamatorias IL-6 e IL-18) eran suficientemente elevados. Dicho estudio, entre otros publicados posteriormente, demostraron que pacientes con EHGNA pueden presentar alteraciones cognitivas y/o motoras sutiles consistentes en problemas de memoria, atención, concentración, olvido y confusión hasta en el 70% de los casos, incluso en estadios previos a la cirrosis hepática (127, 128).

En 2021 nuestro grupo realizó un estudio (128) con el objetivo de caracterizar la disfunción neurológica, evaluar la prevalencia de deterioro cognitivo leve, y comparar las alteraciones entre pacientes con EHGNA, EHNA y cirrosis hepática. Se incluyeron 59 pacientes con EHNA y 53 controles y se realizaron una batería de test psicométricos para evaluar diversas funciones neurológicas (cognitivas y motoras). Los pacientes con EHGNA mostraron alteraciones en áreas como atención, concentración, velocidad psicomotora, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo. El estudio concluyó que el 32% de los pacientes con EHGNA presentan un deterioro cognitivo leve y la prevalencia de deterioro cognitivo leve fue similar en pacientes con EHGNA (36%) y EHNA (27%), independientemente de la edad o el nivel cultural, aunque sí fue más acusado cuando coexistía DM, obesidad o cirrosis hepática.

En un estudio en 2022 (129) la EHGmet se asoció significativamente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, especialmente entre aquellos pacientes con fibrosis hepática avanzada, esteatosis hepática moderada-severa o hiperglucemia (prediabetes/DM). Estas alteraciones tienen un impacto negativo en la capacidad

funcional y en la calidad de vida, y se asocian con un peor pronóstico de la enfermedad con mayor riesgo de complicaciones hepáticas, extrahepáticas y mortalidad (130). Por ello, la detección de las alteraciones neurológicas en fases tempranas de la enfermedad hepática permitiría prevenir su progresión, mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes y reducir los costes sanitarios.

En una revisión sistemática reciente (131) que incluye 11 estudios observacionales se revisó la asociación entre EHGNA y deterioro cognitivo. Se concluyó que los pacientes con EHGNA mostraron un rendimiento cognitivo deficiente en varios dominios principales (cognición general, velocidad mental, atención y velocidad psicomotora e ideas, abstracción, creatividad figural y flexibilidad mental).

Un último estudio llevado a cabo en 2023 por Wernberg et al. (34) evaluó la prevalencia de disfunción neurológica en pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), su relación con la EHGNA y otras comorbilidades asociadas a la obesidad. Se incluyeron 180 pacientes, se llevaron a cabo test cognitivos (*Continuous Reaction Time test*, *Portosystemic Encephalopathy Syndrome test*, *Stroop Test*, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-RBANS*) y una biopsia hepática. Se definió deterioro neurológico como la alteración de dos o más test básicos y/o un resultado anormal en el RBANS. El 8% de los pacientes presentó deterioro neurológico según los test básicos y el 41% según el RBANS. Las funciones cognitivas más afectadas fueron las de la memoria a corto plazo y las funciones ejecutivas. No se encontró relación significativa entre el deterioro cognitivo y el IMC, la presencia o gravedad de la EHGNA, o comorbilidades metabólicas. Sin embargo, se halló que el sexo masculino y el uso de dos o más psicofármacos se asociaron con un mayor deterioro cognitivo.

Sin embargo, los estudios disponibles son limitados debido a su diseño observacional y la heterogeneidad en las herramientas utilizadas para evaluar la función cognitiva y motora. En la Tabla 3 se resumen los estudios publicados sobre deterioro neurológico en la EHmet.

Tabla 3. Estudios publicados sobre deterioro neurológico en la EHmet. Adaptación de Kjærgaard et al. (127).

	Diseño y población a estudio	Control de factores de confusión importantes	Diagnóstico de EHmet y fibrosis	Test psicométricos	Dominios cognitivos evaluados	Principales hallazgos	Conclusión	Limitaciones importantes
Felipo 2012 (España) (126)	Transversal. 40 EHGNA (n = 29 esteatosis /n = 11 EHNA), 54 controles	No	Biopsia hepática	Test de Símbolos y Dígitos (TSD)	Función visuoespacial y velocidad psicomotora	Los 5 test forman parte de la batería de test PHES y los pacientes fueron clasificados como con EHM cuando la puntuación PHES fue inferior a -4 puntos. 5/11 de los pacientes con EHNA sin cirrosis presentaron EHM y tuvieron un desempeño deficiente en el TCN-A y TCN-B, TLQ y TPS, en comparación con controles sanos. El subgrupo de EHNA con EHM presentó niveles más altos de amonio e IL-6 en comparación con otros casos de EHNA, EHGNA y controles.	En pacientes con enfermedad hepática, el deterioro neurológico puede aparecer antes de progresar a cirrosis hepática si los niveles de amonio e inflamación son suficientemente elevados.	Tamaño muestral pequeño con análisis de subgrupos. Todos los pacientes con EHGNA se sometieron a cirugía por obesidad mórbida (sin información sobre el estado de diabetes). Faltan los datos originales de los test cognitivos.
				Test de conexión numérica A (TCN-A)	Atención y velocidad psicomotora			
				Test de conexión numérica B (TCN-B)	Función ejecutiva			
				Test de puntos seriados (TPS)	Atención y memoria de trabajo			
				Test de la línea quebrada (TLQ)	Función visuoespacial			
Seo 2016 (EEUU) (132)	Transversal, basado en población general. 874 EHGNA, 3598 controles	Edad, educación, diabetes, IMC, enfermedad cardiovascular	Ecografía. NAFLD fibrosis score (NFS)	Test de Tiempo de Reacción Simple (TTRS)	Velocidad psicomotora	Los pacientes con EHGNA mostraron un rendimiento general más bajo en el TADS, mientras que las asociaciones con el TTRS y el TSSD no alcanzaron significancia.	La EHGNA se asoció con problemas de atención y memoria, independientemente de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo.	EHGNA no confirmada en biopsia. No incluye pacientes mayores de 59 años.
				Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos (TSSD)	Función visuoespacial y velocidad psicomotora			

					Test de Aprendizaje de Dígitos en Serie (TADS)	Memoria y atención	El bajo rendimiento en las puntuaciones de TSSD y TADS estuvo asociado con el aumento de transaminasas en sangre.		
Takahashi 2017 (Japón) (133)	Transversal. 24 mujeres EHGNA 15 controles emparejados por edad	No	Ecografía y FRCV	Tarea de Fluidez Verbal (TFV)	Función ejecutiva, fluidez verbal	Los pacientes con EHGNA tuvieron un rendimiento significativamente peor en la TFV que los controles, listando en promedio 2 palabras menos durante la prueba.	Se observan problemas en la función ejecutiva y la fluidez semántica en los pacientes con EHGNA.	Tamaño muestral pequeño, sólo incluye mujeres, sin ajuste por factores de confusión. EHGNA no confirmada en biopsia. Evaluación cognitiva limitada.	
Tuttolomondo 2018 (Italia) (134)	Transversal. 83 EHGNA (7,5% cirrosis, 52% EHNA), 80 controles	Edad, diabetes, IMC, enfermedad cardiovascular	Biopsia hepática (65%) Ecografía, elastografía hepática	<i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE)	Función visuoespacial, función ejecutiva, memoria, atención, lenguaje y orientación	El grupo con EHGNA tuvo un peor rendimiento en el MMSE que los controles, independientemente de los factores de confusión. En los pacientes con EHNA, el bajo rendimiento en el MMSE se asoció con la balonización hepática. No hubo diferencia entre EHNA vs. no-EHNA o fibrosis baja vs. fibrosis alta.	Se observa una reducción global de la función cognitiva en los pacientes con EHGNA.	Tamaño muestral pequeño. Evaluación cognitiva limitada.	
Filipovic 2018 (Serbia) (135)	Transversal. 40 EHGNA, 30 controles con dispepsia funcional o	Edad, diabetes distribución equitativa entre grupos, pero no se	Ecografía (+ ALT o AST elevadas)	Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)	Función visuoespacial, función ejecutiva, memoria,	En los pacientes con EHGNA la puntuación de MoCA fue más baja y tenían 4 veces más riesgo de tener una puntuación	Se observa una reducción global de la función cognitiva en los pacientes con EHGNA.	Tamaño muestral pequeño. No ajuste por factores	No por de

	síndrome de intestine irritable.	controló de otra manera			atención, lenguaje y orientación	anormal en MoCA, comparado con controles.		confusión. EHGNA no confirmada en biopsia.
Celikbilek 2018 (Turquía) (136)	Transversal. 70 EHGNA, 73 controles	Edad, educación, diabetes, síndrome metabólico	Ecografía, índice FIB-4	Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)	Función visuoespacial, función ejecutiva, memoria, atención, lenguaje y orientación	La EHGNA se asoció con una menor puntuación de MoCA en el análisis univariable, pero no de forma significativa tras ajustar por factores de confusión (multivariable). El nivel educativo y el área de residencia se asociaron con una menor puntuación de MoCa en el análisis multivariable.	Se sugiere una tendencia a una reducción global de la función cognitiva en los pacientes con EHGNA (sobre todo función ejecutiva y visuoespacial).	EHGNA no confirmada en biopsia. Tamaño muestral pequeño. No incluye pacientes con obesidad mórbida.
Weinstein 2018 (EEUU) (137)	Transversal, basado en población general. 413 EHGNA (174 +DM tipo 2), 689 controles (142 +DM tipo 2). Edad > 60 años	Edad, educación, obesidad, enfermedad cardiovascular. DM controlada en el análisis por subgrupos.	Índice FLI ≥ 60	Consortio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer – Subconjunto de Aprendizaje de Palabras (CERAD- WL). Test de denominación de animales (ANT) Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos (TSSD)	Memoria verbal (recuerdo inmediato y retardado) Función ejecutiva, fluidez verbal Función visuoespacial,	Los pacientes con EHGNA sin DM tipo 2 no presentaron disfunción cognitiva, pero los pacientes con EHGNA + DM tipo 2 tuvieron un peor rendimiento que los pacientes con sólo DM tipo 2 y los controles sanos en el TSSD. La EHGNA + DM tipo 2 se asoció con un mal rendimiento en el TSSD después de ajustar por factores de confusión.	La disfunción cognitiva en pacientes con EHGNA está asociada a la presencia de DM tipo 2.	EHGNA no confirmada en biopsia. No generalizable a individuos más jóvenes.

						velocidad psicomotora				
An 2019 (EEUU) (138)	Transversal. 23 EHGNA, 21 controles emparejados por sexo (muestras de plasma)	No. 8/23 pacientes EHGNA con DM	Biopsia hepática (2/23 mediante elastografía de transición)	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i> (RBANS)	Memoria inmediata y retardada, atención, lenguaje y memoria visuoespacial	La puntuación media del RBANS para los pacientes con EHGNA fue inferior al promedio, pero dentro del rango normal después de ajustar por edad y nivel educativo.	No hay una disfunción cognitiva específica en pacientes con EHGNA.	No hay evaluación cognitiva en el grupo control. Tamaño muestral pequeño, no ajuste por factores de confusión.		
Weinstein 2019 (EEUU) (139)	Transversal, basado en población general. 378 EHGNA, 1278 total	Edad, educación, diabetes, IMC, enfermedad cardiovascular	TC multidetector y NAFLD fibrosis score (NFS)	Subtest WAIS-R: Memoria lógica retardada (LMd). Subtest WAIS-R: reproducción visual (VRd) Subtest WAIS-R: test de similitudes (SIM) Test de conexión de secuencias (TrA-TrB) Test de Organización Visual de Hooper (HVOT).	Memoria verbal Memoria visual Razonamiento abstracto Función ejecutiva Percepción visual	No se encontró una asociación significativa entre la EHGNA y el rendimiento cognitivo en ninguno de los test después de ajustar por factores de confusión, pero la fibrosis avanzada se asoció con un mal rendimiento en el test TrA – TrB y en el test SIM.	Se observan problemas en la función ejecutiva en los pacientes con EHGNA con fibrosis.	EHGNA no confirmada en biopsia.		
Gerber 2021 (EEUU) (140)	Longitudinal, basado en población general. 2809 total 673 EHGNA	Edad, raza, sexo, educación, enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión, DM, tabaquismo,	Elastografía en TC	Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos (TSSD) <i>Rey Auditory Verbal</i>	Función visuoespacial, velocidad psicomotora Memoria verbal	La EHGNA se asoció de forma positiva con los factores de riesgo de ECV y de manera inversa con las puntuaciones cognitivas. Sin embargo, después de ajustar por los	No hay una disfunción cognitiva específica en pacientes con EHGNA. Los factores de riesgo de ECV son predictivos de un peor rendimiento	EHGNA no confirmada en biopsia. Excluye pacientes con cirrosis.		

		hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y obesidad		<i>Learning</i> (RAVLT) Test de Stroop	<i>Test</i> Función ejecutiva	factores de riesgo de ECV, no se encontraron asociaciones entre la EHGNA y las puntuaciones cognitivas iniciales ni a los 5 años. Los factores de riesgo de ECV mostraron asociaciones más fuertes con las puntuaciones cognitivas iniciales y fueron predictivas de un posterior deterioro cognitivo.	cognitivo tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento.	
Giménez-Garzó 2021 (España) (128)	Transversal. 59 EHGNA 53 controles	Edad, educación	Ecografía. Biopsia hepática (46/59). FAST score	Test PHES Test de Stroop Test de coordinación bimanual y visomotora Test de claves oral Test d2 Test de Dígitos	Velocidad del procesamiento mental y la coordinación Velocidad de procesamiento y atención selectiva Coordinación Función visuoespacial y velocidad psicomotora Concentración y atención sostenida Atención verbal, memoria	Los pacientes con EHGNA muestran deterioro en la atención, concentración, velocidad psicomotora, flexibilidad cognitiva, control mental inhibitorio y memoria de trabajo. El 32% de los pacientes con EHGNA presentan DCL (Deterioro Cognitivo Leve). La prevalencia fue similar en los pacientes con EHGNA (36%) o EHNA (27%), pero más baja en los pacientes con EHGNA que en aquellos con cirrosis (65%).	La prevalencia de DCL es significativa en los pacientes con EHGNA.	Tamaño muestral pequeño.

				inmediata y de trabajo					
				Test de números y letras	Memoria de trabajo				
Yu 2022 (EEUU) (129)	Transversal 4973 total 1357 EHGmet 1,640 EHGNA	Sexo, edad, etnia, educación y antecedentes de accidente cerebrovascular	Ecografía, NAFLD fibrosis score (NFS)	Test de Aprendizaje de Dígitos en Serie (TADS)	Memoria y atención	Los pacientes con EHGmet tuvieron un rendimiento cognitivo peor en la TTRS. La EHGmet con esteatosis hepática moderada-severa se asoció con un mayor riesgo de obtener una puntuación baja en el TSSD y en el TTRS. La EHGNA con disfunción metabólica se asoció con un mayor riesgo de obtener una puntuación baja en la TTRS. Los pacientes con EHGmet tenían una alta probabilidad de fibrosis, prediabetes y DM, que también se asociaron significativamente con mayor riesgo de deterioro cognitivo.	La EHGmet se asoció significativamente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, especialmente entre aquellos pacientes con fibrosis hepática avanzada, esteatosis hepática moderada-severa o hiperglucemia (prediabetes/DM).	EHGmet no confirmada en biopsia. No generalizable a individuos mayores de 60 años.	
				Test de Tiempo de Reacción Simple (TTRS)	Velocidad psicomotora y tiempo de respuesta				
				Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos (TSSD)	Función visuoespacial y velocidad psicomotora				
Wernberg 2023 (Dinamarca) (34)	Transversal. 180 total con IMC ≥ 35 kg/m² 141 EHGNA 43 EHNA	Edad	Biopsia hepática	Test de Tiempo de Reacción Continuo (TTRC).	Función ejecutiva, vigilancia y control inhibitorio	El 8% presentó deterioro cognitivo según los test básicos y el 41% según el RBANS. Las funciones más afectadas fueron las ejecutivas y la memoria a corto plazo. No se encontraron asociaciones entre el deterioro cognitivo y el IMC, la presencia o gravedad de la EHGNA, ni las comorbilidades metabólicas. El	Sugiere deterioro cognitivo en pacientes con obesidad (IMC ≥ 35 kg/m2) pero independiente de la EHGNA u otras comorbilidades relacionadas con la adiposidad.	No se aplican todos los test a todos los pacientes.	
				Test PHES	Velocidad de procesamiento mental y coordinación				
				Test de Stroop	Velocidad de procesamiento				

	y atención selectiva	sexo masculino y el uso de 2 o más medicamentos psicoactivos se asociaron con el deterioro cognitivo.
Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)	Memoria inmediata y retardada, atención, lenguaje y memoria visuoespacial	

Abreviaturas: ANT, Test de denominación de animales; CERAD-WL, Consorcio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer – Subconjunto de Aprendizaje de Palabras; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; DM, Diabetes Mellitus; ECV, enfermedad cardiovascular; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; EHGmet, enfermedad hepática grasa metabólica; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; EHmet, esteatosis hepática metabólica; EHM, Encefalopatía Hepática Mínima; FAST score, índice Fibroscan®-AST; FIB-4, índice de fibrosis-4; FLI, Fatty Liver Index; HVOT, Test de Organización Visual de Hooper; IMC, Índice de Masa Corporal; LMD, Memoria lógica retardada; MMSE, Mini Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NFS, NAFLD fibrosis score; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SIM, test de similitudes; TADS, Test de Aprendizaje de Dígitos en Serie; TCN-A, Test de conexión numérica A ; TCN-B, Test de conexión numérica B ; TFV, Tarea de Fluidez Verbal; TLQ, Test de la línea quebrada ; TrA-TrB, Test de conexión de secuencias; TSD, Test de Símbolos y Dígitos; TSSD, Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos; TPS, Test de puntos seriados ; TTRS, Test de Tiempo de Reacción Simple; TTRC, Test de Tiempo de Reacción Continuo; VRd, reproducción visual; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised.

2.2. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más ampliamente descritas son las incluidas dentro del espectro de la EH asociada a la cirrosis hepática. Este trastorno neurológico es bien conocido por su impacto en las funciones cognitivas, motoras y emocionales de los pacientes con cirrosis, y generalmente se manifiesta en un rango que va desde alteraciones leves como la confusión y la desorientación, hasta síntomas más graves como la somnolencia excesiva, el coma y la pérdida total de la conciencia.

En el caso de la EHmet, las alteraciones neurológicas han sido menos estudiadas y, aunque algunos estudios sugieren la presencia de síntomas cognitivos y emocionales (34, 129, 131), estos no se ajustan completamente a los criterios diagnósticos de la EH clásica. Esto ha llevado a la hipótesis de que podría tratarse de una entidad diferente en términos de su fisiopatología y manifestaciones clínicas. Por tanto, la falta de consenso sobre la naturaleza exacta de las alteraciones neurológicas en la EHmet subraya la necesidad de investigaciones más profundas que definan claramente si estas manifestaciones deben considerarse parte de un espectro de la EH o si deben abordarse como un fenómeno clínico y fisiopatológico distinto, lo que podría tener importantes implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

En concreto, la EH produce una amplia variedad de signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos descritos en la Tabla 4.

La EHM es la forma más leve dentro del espectro de la EH y se caracteriza por alteraciones cognitivas sutiles que afectan principalmente a la capacidad de atención, la velocidad del procesamiento de la información, el control ejecutivo, la capacidad motora y la coordinación, en ausencia de síntomas reconocibles clínicamente (141, 142). La EHM condiciona la calidad de vida de los pacientes (143, 144), aumenta el riesgo de padecer accidentes laborales, domésticos y de tráfico, predispone a sufrir EHC y aumenta la mortalidad (123, 145).

Por otro lado, la EH grado I se refiere a una forma ligeramente más avanzada de alteración neurológica en la que los síntomas comienzan a hacerse más evidentes, aunque todavía de manera tenue. En este grado, los pacientes pueden mostrar signos leves de desorientación, alteraciones en la capacidad de atención o en la respuesta emocional (121).

La EHC, la forma más avanzada y manifiesta de EH, se presenta con síntomas más evidentes y alarmantes, tales como confusión mental, desorientación en tiempo y espacio, y asterixis. En esta fase, los pacientes son típicamente incapaces de realizar actividades cotidianas debido al deterioro cognitivo y motor que experimentan. La gravedad de los síntomas varía dependiendo de la progresión de la insuficiencia hepática y de la acumulación de toxinas, en particular el amonio, que interfieren directamente con las funciones cerebrales.

Tabla 4. Gravedad de las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática según la clasificación de West Haven y de la ISHEN (121, 122).

Criterios West Haven	ISHEN	Manifestaciones clínicas
Grado 0		Sin alteraciones
Mínima	Encubierta	Alteración en test psicométricos o neurofisiológicos sin evidencia clínica
Grado I		Alteración mínima en la conciencia Euforia o ansiedad Atención disminuida Deterioro en la capacidad sumatoria Alteración del ciclo del sueño
Grado II	Clínica	Letargia Desorientación en tiempo Cambios en la personalidad Comportamiento inapropiado Dificultad para hablar Asterixis
Grado III		Somnolencia o semi-estupor Respuesta a estímulos Confusión Desorientación grave Comportamiento extraño
Grado IV		Coma

Abreviaturas: ISHEN, del inglés, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism.

2.3. Patogenia

La patogénesis del deterioro neurológico en la EHmet no está claramente definida y se considera multifactorial (146). En la EHmet se postula que las alteraciones neurológicas son debidas a una combinación de factores como la inflamación crónica, la resistencia a la insulina, la insuficiencia hepática, el estrés oxidativo y los cambios en el metabolismo cerebral. Es bien conocido que tanto la obesidad como la EHmet se caracterizan por un estado de inflamación sistémica crónica dado que el tejido adiposo ejerce importantes funciones endocrinas e inmunes a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (47, 48). Nuestro grupo ha contribuido a demostrar que dicho estado de inflamación sistémica crónica está implicado en el desarrollo de disfunción cerebral (50, 147, 148). El amonio es una neurotoxina derivada del metabolismo de los aminoácidos cuyos niveles se encuentran elevados en los pacientes con enfermedad hepática (149, 150). Aunque la neurotoxicidad secundaria a la hiperamonemia sigue siendo fundamental para el desarrollo de alteraciones neurológicas, en la última década se han identificado múltiples mecanismos patogénicos nuevos (151). Así pues, también parece probable que las neurotoxinas provenientes del tracto gastrointestinal, junto con alteraciones en la microbiota intestinal y en la transmisión neuronal, actúan de forma sinérgica con la respuesta inflamatoria sistémica, dando lugar al deterioro neurológico (Figura 6).

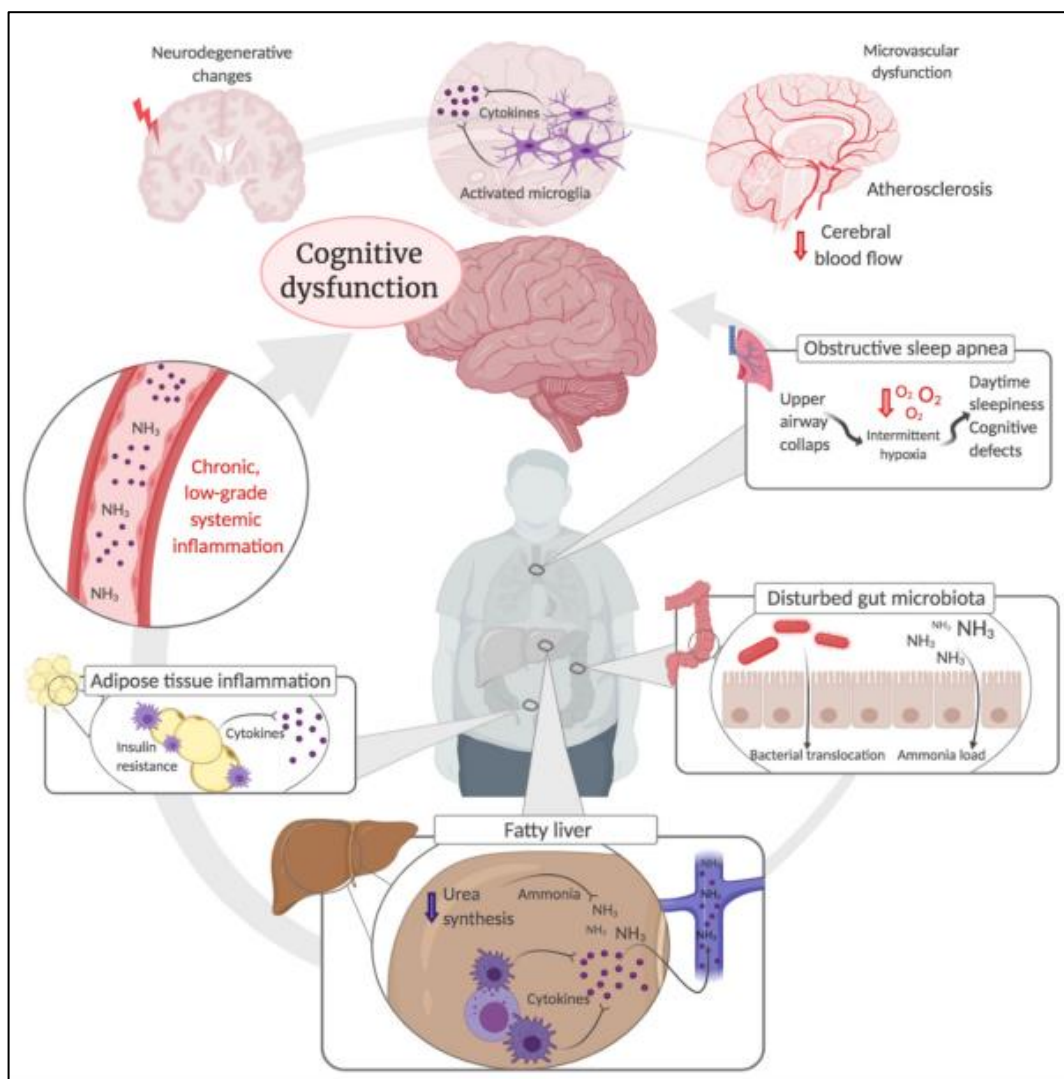


Figura 6. Mecanismos implicados en el deterioro neurológico en la EHmet (modificado de Kjærgaard et al. (127)). Abreviaturas: EHmet, esteatosis hepática metabólica.

La neuroinflamación precede a la neurodegeneración y se asocia a una mayor resistencia a la insulina en el cerebro, hecho que ya se ha observado en la enfermedad de Alzheimer (152). Independientemente del IMC, la presencia de grasa en el hígado favorece la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, páncreas y tejido adiposo, tanto en obesos como no obesos y tanto en diabéticos como no diabéticos. La resistencia a la insulina implica un estado inflamatorio de bajo grado, y ello conlleva a aumento de marcadores proinflamatorios, alteración de funcionamiento de sistema inmune (tanto innato como adquirido) y aumento de productos del estrés oxidativo y

disfunción mitocondrial (153). Las mitocondrias controlan cascadas de señalización involucradas en la inflamación y la apoptosis/necrosis de los hepatocitos. Cuando se altera la homeostasis mitocondrial, estas vías se desregulan o se cierran, lo que contribuye a la muerte de los hepatocitos, activación de la inflamación y de las células estrelladas hepáticas, lo que puede causar fibrosis y finalmente cirrosis hepática (154). Este estrés oxidativo y disfunción mitocondrial produce más inflamación creando un círculo vicioso. En este contexto juega un papel importante el tejido adiposo visceral, cuando este tejido se expande y se vuelve disfuncional produce inflamación sistémica de bajo grado que empeora la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y aumenta la rigidez vascular. Las citoquinas proinflamatorias que produce este tejido adiposo visceral disfuncional atraviesan la barrera hematoencefálica y contribuye a la neuroinflamación. La grasa hepática es una de las localizaciones del tejido adiposo visceral. En 2021 de Paula et al. (155) sugirieron que una dieta alta en grasas desencadena la disfunción del hipocampo asociada con un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la neuroinflamación, promoviendo el deterioro cognitivo. Posteriormente se publicó un estudio de más de 300 pacientes con EHGNA (156), biopsia hepática y técnica de neuroimagen en el que observaron que a mayor esteatosis y balonización hepática, mayor empeoramiento de los test cognitivos (sobre todo de memoria) y menor volumen en el hipocampo.

Nuestro grupo ha demostrado que la neuroinflamación en el cerebelo también se produce en etapas tempranas de la enfermedad hepática, como la EHNA (157), con infiltración de linfocitos Th17 y Th foliculares en las meninges del cerebelo, la activación de microglía, el daño de la glía de Bergmann en la capa molecular del cerebelo y la pérdida de neuronas granulares y de Purkinje (158). Estos datos muestran que la neuroinflamación en el cerebelo se produce en estadios tempranos de la enfermedad hepática crónica, antes de alcanzar la cirrosis. Estos procesos neuroinflamatorios podrían conducir a la aparición de alteraciones cognitivas y motoras en pacientes con esteatohepatitis metabólica, posiblemente como consecuencia de la activación e infiltración en el cerebro de linfocitos de sangre periférica.

La inflamación asociada a enfermedades crónicas como la DM, la artritis reumatoide y la cirrosis hepática conduce a alteraciones neurológicas (147, 159). Las alteraciones en la cantidad y grado de activación de diferentes subtipos de linfocitos, en especial linfocitos T, son esenciales en la inducción del deterioro cognitivo (160-162). La disminución de los linfocitos T reguladores (Treg) conduce a alteraciones neurológicas en modelos murinos (163). Estos cambios en las poblaciones de linfocitos se reflejan en cambios en el patrón de interleucinas que liberan. El aumento de algunas IL (IL-1b, IL-6, TNF α) activa sus receptores en células endoteliales, que transmiten las alteraciones al cerebro conduciendo al deterioro cognitivo y motor (164). Dos componentes extracelulares importantes en la comunicación intercelular son los exosomas y los metabolitos. Los exosomas son pequeñas vesículas que contienen moléculas importantes para la comunicación intercelular, incluyendo ARN, microARNs y proteínas (165-167). Pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son secretados por casi todos los tipos celulares, incluidas las células inmunitarias y del sistema nervioso central. En enfermedades neurológicas y neurodegenerativas (como la de Alzheimer), las neuronas, microglia y astrocitos liberan exosomas, que pueden aislarse del plasma y contienen microARNs y proteínas que, por una parte, pueden contribuir al desarrollo de estas enfermedades (167) y, por otra parte, pueden servir como biomarcadores tempranos de la enfermedad (168, 169).

Además, miembros del equipo han demostrado que algunas de las alteraciones de la homeostasis presentes en pacientes con obesidad mórbida y EHGNA revierten tras la cirugía bariátrica (50). Sin embargo, se desconoce el impacto de la cirugía bariátrica en los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de las alteraciones cognitivas y motoras en pacientes con obesidad mórbida y EHmet.

2.4. Diagnóstico

Las estrategias para el diagnóstico de disfunción neurológica van desde simples escalas clínicas hasta sofisticadas herramientas psicométricas y neurofisiológicas. Sin embargo, ninguna de las pruebas actuales es válida para todo el espectro clínico y

difieren según la enfermedad subyacente, la forma de presentación y el grado de deterioro.

Recientemente nuestro grupo ha desarrollado un modelo predictivo (149), denominado AMMON-OHE, para la detección de pacientes ambulatorios en riesgo de desarrollar un episodio de EHC. Este modelo utiliza técnicas de inteligencia artificial tipo *machine learning* e incluye 5 variables clínicas y analíticas disponibles en la práctica clínica como son el sexo, la presencia de DM, la creatinina, la albúmina y los niveles de amonio. El rendimiento diagnóstico de este modelo ha sido validado en varias cohortes europeas y mejora significativamente la capacidad pronóstica de los test psicométricos y otros scores como el MELD o el Child-Pugh, ampliamente utilizados en la cirrosis hepática. Esta herramienta está disponible en una plataforma online abierta para su utilización por parte de los clínicos y su realización es rápida (<https://ammon-ohe.shinyapps.io/ammon-ohe/>).

Actualmente existen múltiples test psicométricos para detectar la EH de forma precoz pero están infrautilizados porque requieren tiempo, capacitación, su sensibilidad y especificidad son limitadas y su rentabilidad se ve disminuida por un efecto de aprendizaje cuando se realizan repetidamente. Además, existe una mala correlación entre las distintas pruebas y son particularmente difíciles de aplicar en algunas entidades como la enfermedad hepática alcohólica o en la enfermedad de Wilson (170, 171).

Entre los test psicométricos más ampliamente utilizados destacan el test PHES, el test de denominación de animales, test de Stroop, test de claves oral, test d2, test de coordinación bimanual y test de coordinación visomotora.

El PHES (del inglés, *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*) consta de una batería de 5 subtest que evalúan la velocidad del procesamiento mental y la coordinación. Fue desarrollado y estandarizado en Alemania. Posteriormente, el Grupo de Consenso de EH en el Congreso Mundial de Gastroenterología en 1998 lo reconoció como el test de referencia para la evaluación de la EH en pacientes con enfermedad

hepática crónica, especialmente en aquellos con cirrosis hepática. A partir de ese momento, ha sido ampliamente utilizado gracias a su fácil realización con lápiz y papel sin necesidad de un equipo avanzado (171). Dado que los diferentes dominios cognitivos pueden verse afectados en distinto grado, la ISHEN recomienda la realización de al menos 2 test diferentes dependiendo de la disponibilidad en cada centro (172, 173). Aunque el PHES es una herramienta valiosa, tiene algunas limitaciones puesto que requiere personal entrenado y existen otros factores no relacionados directamente con la función hepática que pueden alterar los resultados como la edad, la educación, los trastornos psiquiátricos previos y las diferencias culturales o lingüísticas.

Otro test psicométrico utilizado para diagnosticar la EHM en pacientes con hepatopatía crónica es el test de denominación de animales (ANT, del inglés, *Animal Naming Test*) (174-176). A diferencia del PHES, el ANT es útil no sólo para evaluar la EHM sino también para el diagnóstico y evaluación de múltiples enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, como la demencia, enfermedad de Alzheimer, y otros trastornos relacionados con el deterioro cognitivo. El test evalúa la fluidez semántica, cuantifica el número de animales que un paciente puede nombrar en un minuto. En estudio previos se ha intentado establecer un único valor de corte para el test, pero no se puede generalizar a diferentes poblaciones debido a los diferentes antecedentes educativos y nivel cultural. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en India (175) se estableció un valor de corte de <14 nombres de animales. El ANT tuvo una sensibilidad del 89% y una especificidad del 95.7% para el diagnóstico de EHM en este punto de corte utilizando el PHES como estándar de referencia; el valor predictivo positivo fue del 91.6%, el valor predictivo negativo del 94.03% y la precisión diagnóstica del 93.2%. Una ventaja del ANT es la ausencia de quejas por parte de los pacientes, la rapidez y facilidad de realización y la buena correlación con la clasificación de EH sin requerir de personal entrenado (174). Es por esto que la última guía de práctica clínica de EH recomienda su utilización como test de referencia (177).

El test de Stroop (test de Palabras y Colores) es una de las pruebas más utilizadas en el ámbito de la neuropsicología, tanto en investigación como en la clínica. Ofrece información sobre la velocidad de procesamiento de la información, la automatización

y velocidad de la lectura, así como la capacidad para resistir la interferencia de elementos o demandas cognitivas incongruentes durante la ejecución de las tareas. Este último aspecto, la resistencia a la interferencia, está íntimamente relacionado con el control inhibitorio de las respuestas y con la función ejecutiva (178). Por tanto, una puntuación más alta en la medida de interferencia se asocia con una peor capacidad para manejar la interferencia cognitiva y, por lo tanto, con un peor desempeño del test. El ámbito de aplicación del test de Stroop incluye tanto población general como clínica, desde los 6 hasta los 85 años. Otro test que también evalúa la velocidad de procesamiento y la atención selectiva es el test de claves oral.

El test d2 pretende medir procesos básicos como la atención selectiva y sostenida, la concentración mental, el esfuerzo o el control atencional. Alude al proceso de dirigir el foco de la atención de forma específica y continua a una selección de estímulos que son los relevantes para completar la tarea (179).

Para evaluar la función motora de los individuos se puede utilizar el test de coordinación bimanual y el test de coordinación visomotora. Asimismo dentro del test PHES se realizan dos subtest que también valoran la esfera motora.

En resumen, las pruebas psicométricas son herramientas cruciales para evaluar y monitorizar la función neurológica en los pacientes con EHmet y para implementar intervenciones tempranas que puedan prevenir la progresión de la enfermedad cognitiva y motora. Es por ello fundamental integrar estos test en el manejo habitual de la EHmet.

2.5. Tratamiento

El abordaje nutricional y el ejercicio físico presentan múltiples beneficios a distintos niveles pero también a nivel cognitivo. La combinación de ejercicio físico y restricción calórica leve disminuye la apoptosis relacionada con el envejecimiento, y por tanto, retrasa el deterioro cognitivo asociado a la edad. En pacientes con obesidad

abdominal, la pérdida de peso tiene efectos neuroprotectores, mejora la sensibilidad a la insulina del cerebro y disminuye la inflamación en el hipocampo (180). En 2022 Anwar et al. (181) sugirieron que la obesidad podría estar asociada con una ineficiencia metabólica y que la pérdida de peso inducida tras la cirugía bariátrica podría mejorar dicha eficiencia metabólica, contribuyendo a mejoras en la función cognitiva.

Por una parte, el ejercicio mejora las alteraciones cognitivas a través de la mejora de los procesos de reducción-oxidación del sistema nervioso central ya que el ejercicio activa la enzima superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en el cerebro y la actividad inflamatoria en el hipocampo se reduce. Por otra parte, el ejercicio también disminuye el tejido adiposo visceral, con lo que disminuyen las citoquinas proinflamatorias que produce dicho tejido cuando está en exceso y se vuelve disfuncional (sobre todo IL-6 y TNF α), mejora la resistencia a la insulina, activa células inflamatorias CD4, aumenta la adiponectina y aumenta la liberación de miokinas antiinflamatorias.

En cuanto al paciente con hepatopatía crónica, hay estudios en los que se valora cómo un abordaje nutricional y el ejercicio físico influyen en el deterioro cognitivo (182, 183). El músculo es un órgano endocrino, y como tal sintetiza moléculas que sirven de mensajeros como las miokinas. La desnutrición en el paciente con cirrosis y la pérdida de masa muscular perpetúan y empeoran la aparición de la EH. Además, el catabolismo per se genera un exceso de glutamina en la circulación que, a su vez, genera mayor producción renal e intestinal de amonio. Existe evidencia que sugiere que la sarcopenia está asociada con el riesgo de desarrollar EH (184, 185). Además, el ejercicio y los aminoácidos de cadena ramificada se han estudiado como opciones terapéuticas para tratar la sarcopenia en pacientes con cirrosis, con resultados satisfactorios (185, 186). Los aminoácidos de cadena ramificada también se estudiaron en una revisión de Cochrane como una opción terapéutica para la EH y se confirmó que estos aumentaron significativamente el número de pacientes que mejoraron la EH (187).

En pacientes con cirrosis hepática y EH está bien establecido el beneficio del tratamiento con lactulosa y rifaximina (177). Actualmente, las guías clínicas recomiendan el tratamiento con lactulosa como primera línea para la EHC (188); sin

embargo, la rifaximina en monoterapia también ha demostrado eficacia y no inferioridad frente a la lactulosa (189).

En cuanto al tratamiento farmacológico de la EHM algunos estudios con lactulosa han demostrado mejorar la función cognitiva, mejorar la calidad de vida de los pacientes (190) y prevenir el desarrollo de EHC (191). En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo en 2022 (192) se evaluó cómo las manifestaciones del síndrome metabólico pueden influir en la respuesta al tratamiento con rifaximina en pacientes con EHM asociada a cirrosis. En dicho estudio los pacientes con manifestaciones del síndrome metabólico mostraron alteraciones neuropsicológicas significativas, como peor velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y coordinación visual, así como un mayor nivel de parámetros inflamatorios. Además, la edad avanzada y la presencia de enfermedades asociadas al síndrome metabólico como la obesidad, la DM, la hipertensión arterial o la dislipidemia, se relacionaron con una menor respuesta al tratamiento, especialmente cuando más manifestaciones del síndrome metabólico estaban presentes.

3. CALIDAD DE VIDA EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA

Además de la morbilidad hepática y extrahepática, la EHmet también afecta los denominados *Patient-Related-Outcomes* (PRO). Éste es un término general que abarca la calidad de vida relacionada con la salud, el bienestar, el estado funcional, la satisfacción y el cumplimiento del paciente (193). Los PRO brindan información valiosa desde la perspectiva del paciente y, entre todos ellos, la calidad de vida es uno de los más importantes, ya que abarca la salud física, mental y social desde el punto de vista del paciente.

La evidencia existente, aunque limitada, indica que la EHmet, especialmente en la forma de sus fenotipos avanzados, afecta la calidad de vida, en particular en lo que respecta a su dominio físico (194-196).

En el caso de los pacientes con cirrosis hepática, en 2021 se llevó a cabo una revisión sistemática donde se concluyó que la disminución en la calidad de vida en estos pacientes viene determinada por la presencia de EH (y no de otras descompensaciones) (197). Además, la calidad de vida no se asoció a factores demográficos o a la etiología de la cirrosis sino más bien con el apoyo social y algunas comorbilidades como la fragilidad y la malnutrición.

En 2022 se llevó a cabo un metaanálisis (198) que incluía 23 estudios. Los autores concluyeron que existe un impacto significativo de la EHGNA en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y además, dicho deterioro físico y mental progresaba conforme avanzaba la enfermedad. Algunos de los síntomas más frecuentes fueron la fatiga, el dolor abdominal, la ansiedad/depresión, los problemas de cognición y la mala calidad del sueño. Además, la EHGNA también se asoció a otras comorbilidades como la obesidad y la DM tipo 2, las cuales a su vez contribuyeron a la disminución de la calidad de vida.

Golubeva et al. (130) publicaron en 2022 un artículo que evaluaba la calidad de vida en pacientes con EHGNA en comparación con un grupo de controles sanos, y analizaba los factores que podrían influir en esta calidad de vida, especialmente la fatiga y la depresión. Entre marzo y diciembre de 2021, se incluyeron 140 sujetos adultos (100 pacientes con EHGNA y 40 controles sanos). Para evaluar la calidad de vida, se utilizó el cuestionario SF-36 (del inglés, *36-Item Short Form Health Survey*); para identificar ansiedad y depresión, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; y para medir la fatiga, la Escala de Evaluación de Fatiga. Los pacientes con EHGNA mostraron puntuaciones significativamente más bajas en la esfera física del cuestionario SF-36, puntuaciones significativamente más altas en la subescala de depresión y mayor prevalencia de fatiga. El estudio concluyó que los pacientes con EHGNA presentaron una calidad de vida significativamente peor que los controles, especialmente en términos del componente físico de la salud. La fatiga y la depresión se asociaron con un empeoramiento de la calidad de vida en estos pacientes, lo que podría interferir con los esfuerzos para realizar modificaciones en el estilo de vida. Por tanto, la intervención en

fatiga y depresión podría ser clave para mejorar la calidad de vida y ayudar a los pacientes con EHGNA a lograr cambios en su estilo de vida. Además, en el grupo de EHGNA, se encontró que el IMC estaba correlacionado de manera inversa con las subescalas de salud física. Sin embargo, no se observaron correlaciones similares en el grupo control, lo que resaltó el impacto de la obesidad o el sobrepeso en la salud física de los pacientes con EHGNA.

Por otra parte, como se ha comentado previamente, la EHmet es un estado de inflamación crónica de bajo grado que no sólo se limita al hígado sino que también afecta el estado inflamatorio sistémico del paciente. En este contexto, algunos mediadores inflamatorios, incluyendo la IL-6 sérica, la proteína C reactiva e índices de apoptosis hepática (por ejemplo, la citoqueratina-18), han demostrado una asociación negativa con la calidad de vida. Estos hallazgos sugieren que la inflamación sistémica podría influir en la reducida calidad de vida de estos pacientes (199).

Sin embargo, la mayoría de los estudios relacionados con la calidad de vida son heterogéneos en cuanto a métodos diagnósticos, población, resultados y tiempo de seguimiento, lo que dificulta su interpretación.

4. CONSUMO DE ALCOHOL EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA

El consumo de alcohol y los factores de riesgo metabólicos tienen efectos independientes y sinérgicos sobre la aparición y progresión de la enfermedad hepática crónica incluido el desarrollo de HCC (200-203). De acuerdo a la última guía de la EASL de 2024 (18) se recomienda evaluar la cantidad, el patrón y el historial de consumo de alcohol en todos los individuos con esteatosis hepática.

El consumo de alcohol puede documentarse cualitativa y cuantitativamente mediante instrumentos validados o biomarcadores específicos. Entre los instrumentos psicométricos destaca el cuestionario AUDIT. Algunos biomarcadores específicos que reflejan el consumo de alcohol son el etilglucurónido y el etilsulfato urinarios, la

transferrina deficiente en carbohidratos (CDT, del inglés, *Carbohydrate-Deficient Transferrin*) y el fosfatidiletanol en sangre y el etilglucurónido en muestra de cabello. El etilglucurónido en orina y en cabello es el marcador más sensible y específico en pacientes con enfermedad hepática. El fosfatidiletanol es prometedor pero aún no se encuentra tan validado (204).

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio que evalúa el impacto del consumo de diferentes niveles de alcohol en la gravedad de la esteatosis hepática y su interacción con comorbilidades metabólicas (70). Se trata de un estudio poblacional con datos de elastografía transitoria de participantes en España (cohorte de derivación, ETHON) y Estados Unidos (cohorte de validación). La esteatosis hepática se definió como un CAP ≥ 275 dB/m. Entre los pacientes con EHmet, el consumo bajo de alcohol se definió como un promedio de 5-9 bebidas/semana, el consumo moderado como 10-13 bebidas/semana para mujeres y 10-20 bebidas/semana para hombres, y el consumo elevado de alcohol (MetALD) como 14-35 bebidas/semana para mujeres y 21-42 bebidas/semana para hombres. La fibrosis significativa se definió como una medición de rigidez hepática ≥ 8 kPa y el riesgo de esteatohepatitis metabólica como una puntuación FAST $\geq 0,35$. La prevalencia de EHmet, fibrosis significativa y riesgo de esteatohepatitis metabólica fue del 33%, 7.6% y del 14.8% en la cohorte española de derivación vs del 39%, 17% y del 13% en la cohorte estadounidense de validación, respectivamente. En el análisis multivariable, el consumo de alcohol se asoció de forma independiente con la fibrosis significativa y el riesgo de esteatohepatitis metabólica (Figura 7). El estudio concluyó que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de fibrosis significativa en una interacción supraaditiva dosis-dependiente con factores de riesgo cardiometabólico. Además, se observó que en aquellos individuos sin esteatosis hepática, el consumo moderado de alcohol también puede aumentar el riesgo de fibrosis cuando se combina con factores de riesgo cardiometabólico.

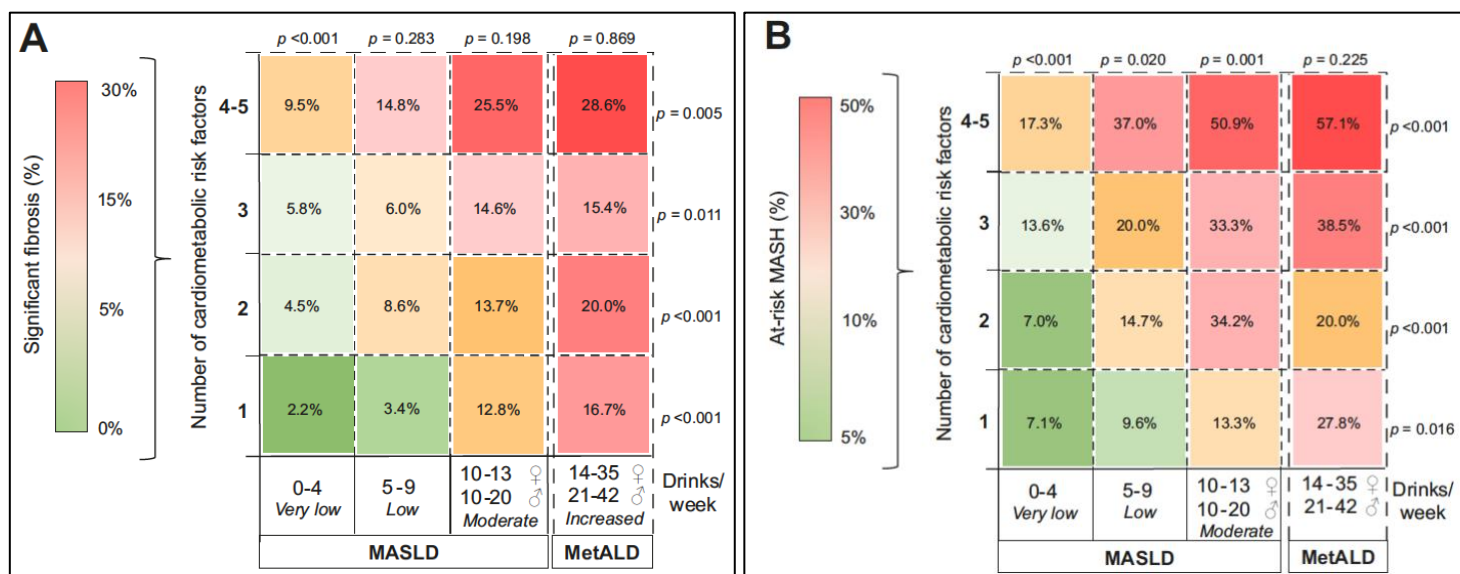


Figura 7. Impacto de la interacción entre los factores de riesgo cardiometabólico y el consumo de alcohol en la prevalencia de fibrosis significativa y riesgo de esteatohepatitis metabólica según el estudio de Martí-Aguado et al. (70). Los resultados se refieren a la cohorte de derivación. Abreviaturas: MASLD, del inglés, Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; MASH, del inglés, Metabolic dysfunction-Associated steatohepatitis; MetALD, del inglés, Metabolic Alcohol-Associated Liver Disease.

Diversos estudios han sugerido que tras la realización de una cirugía bariátrica aumenta el consumo de alcohol. En 2024 Kenkre et al. (205) llevaron a cabo una revisión sistemática donde se incluyeron todos los estudios previamente publicados sobre el abuso de alcohol *de novo* y la recaída en el consumo de alcohol tras una cirugía bariátrica. De los 42 estudios incluidos en la revisión, 23 observaron nuevos casos de abuso de alcohol tras la cirugía. Los autores concluyeron que existe un riesgo, aunque pequeño, pero significativo, de desarrollar problemas con el alcohol después de la cirugía bariátrica, sobre todo en el mediano y largo plazo.

5. SISTEMA INMUNITARIO Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA HEPATOPATÍA METABÓLICA

Las citoquinas son proteínas y péptidos que regulan la comunicación del sistema inmunitario. Son producidas por células inmunitarias como linfocitos y macrófagos en respuesta a infecciones, lesiones o inflamación. Actúan mediante la interacción con receptores celulares, desencadenando reacciones bioquímicas que determinan la respuesta biológica. Además, pueden regular su propia síntesis, influir en otras citoquinas y actuar como factores de crecimiento, especialmente en células hematopoyéticas (206).

En una revisión sistemática publicada en 2022, Peiseler et al. (207) describieron el papel de los subconjuntos de células inmunes involucrados en las diferentes etapas de la EHNA (incluida la regresión de la enfermedad, Tabla 5) e integraron los múltiples sistemas que promueven la inflamación.

Tabla 5. Resumen de los principales subconjuntos de células inmunes involucrados en la patogénesis de la EHNA derivados de datos de pacientes y modelos murinos. Adaptación de Peiseler et al. (207).

Población	Hallazgos en la EHNA humana	Mecanismos en la EHNA en roedores
Monocitos/ macrófagos	Acumulación de macrófagos proinflamatorios CCR2+ asociados a cicatrices/lípidos CD9+TREM-2+ Presencia de subconjuntos de KC Timd4+/-	Función proinflamatoria en el agravamiento de la EHNA, daño a los hepatocitos (CCR2+) Reposición de las emKC con más moKC proinflamatorias Activación temprana de KC a través de DAMP y PAMP Aumentos del subconjunto distinto de KC2 en la esteatosis, perfil de genes metabólicos
Neutrófilos	Acumulación de neutrófilos en biopsias hepáticas Marcadores de NET aumentados en pacientes Mieloperoxidasa aumentada en EHNA humana Quimioatrayentes de neutrófilos aumentados en hígados con EHNA	Promueve la EHNA mediante la liberación de moléculas efectoras (proteasas, elastasa, mieloperoxidasa, ROS) El bloqueo de las NET es beneficioso en ratones Los ratones deficientes en mieloperoxidasa o con depleción de neutrófilos están protegidos de la EHNA

Células dendríticas	El aumento de XCR1+ cDC1 se correlaciona con la gravedad de la EHNA. Los cDC2 se correlacionan con la inflamación lobulillar y la balonización de los hepatocitos	Aumento de cDC1 XCR1+ en ratones; la ablación específica alivia la EHNA
Linfocitos T	Los linfocitos T CXCR6+PD-1+CD8+ están aumentados en la EHNA Muerte autoagresiva de hepatocitos Los linfocitos T CD4+ productores de IFN aumentan en pacientes con EHNA Los linfocitos Th17 están aumentados en pacientes Los linfocitos Treg están disminuidos en pacientes	Los linfocitos T CD8+ promueven la EHNA al agravar la lesión Los linfocitos T CD4+ productoras de IFN promueven la EHNA en ratones Los linfocitos Th17 promueven la EHNA en ratones Los linfocitos T PD-1+CD8+ promueven la transición EHNA-HCC La pérdida de linfocitos T CD4+ promueve el HCC
Linfocitos NKT	Aumento en la EHNA y la cirrosis en humanos	Los linfocitos iNKT CXCR6+ promueven la EHNA
Células MAIT	Aumento en el hígado, disminución en la sangre en la EHNA humana Acumulación en el nicho fibrótico de pacientes con cirrosis	La disminución de las células MAIT agrava la EHNA, lo que sugiere un efecto protector
Linfocitos B	BAFF se elevó en el suero de pacientes con EHNA Los linfocitos B aumentaron en la EHNA humana con perfil activado Los títulos de anti-OSE aumentaron en pacientes con EHNA	La disminución de linfocitos B mejoró la EHNA Los linfocitos B productores de IgA impulsan la EHNA El bloqueo de BAFF en ratones mejoró la EHNA Los linfocitos B productores de TNF- α e IL-6 promueven la EHNA
Linfocitos T $\gamma\delta$	No hay alteraciones en el número de linfocitos T $\gamma\delta$ en pacientes con EHNA	Los linfocitos T $\gamma\delta$ aumentaron en la EHNA murina Los ratones Tcrd-/- están protegidos de la EHNA experimental
Plaquetas	Agregados plaquetarios en la EHNA humana, signos de activación plaquetaria	La terapia antiplaquetaria mejoró la EHNA experimental Las plaquetas reclutaron células inmunes a través de CD44 y GPIIb

Abreviaturas: anti-OSE, epítomos derivados del estrés antioxidante; BAFF, factor activador de células B; CCR2, receptor de quimiocina C-C tipo 2; cDC, células dendríticas convencionales; CXCR6, receptor de quimiocina C-X-C tipo 6; DAMP, patrones moleculares asociados a daños; EHNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; emKC, KC embrionario; HCC, carcinoma hepatocelular; IFN, interferón; KC, células de Kupffer; MAIT, T invariante asociada a la mucosa; moKC, KC derivado de monocitos; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; células NKT, células T asesinas naturales; OSE, epítomos específicos de oxidación; PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; ROS, especies reactivas de oxígeno; Th, T colaborador; TNF, factor de necrosis tumoral; TREM-2, receptor desencadenante expresado en células mieloides 2.

Diversos estudios han evaluado la asociación de las citoquinas con el desarrollo de alteraciones neurológicas en pacientes con hepatopatías. En 2009 nuestro grupo llevó a cabo un estudio (147) cuyo objetivo fue evaluar la correlación entre las alteraciones en los parámetros inflamatorios, la hiperamonemia y la presencia de EHM en pacientes con cirrosis hepática. Se encontraron niveles significativamente más altos de IL-6 e IL-18 en pacientes con EHM (2.5 y 2.2 veces más altos, respectivamente) en comparación con los pacientes sin EHM. Además, se observaron correlaciones significativas entre los niveles de IL-6 o IL-18 y la puntuación PHES. Todos los pacientes con EHM tenían niveles de IL-6 superiores a 11 ng/mL, mientras que todos los pacientes sin EHM tenían niveles inferiores a 11 ng/mL. Los autores concluyeron que la concentración sérica de estas IL podría ser útil para discriminar entre los pacientes con cirrosis con y sin EHM.

En otro estudio llevado a cabo en 2023 por nuestro grupo (148) se midieron las concentraciones plasmáticas de varias citoquinas y quimioquinas en 71 pacientes con EHGA (20 con deterioro cognitivo leve y 51 sin deterioro cognitivo) y 61 controles. Los resultados mostraron que la aparición de deterioro cognitivo leve en pacientes con EHGA se asocia con una mayor activación de los linfocitos T CD4+, especialmente del subtipo Th17, y un aumento en los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, como IL-17A, IL-23, IL-21, IL-22, IL-6, INF- γ , y IL-13, así como una mayor expresión del receptor CCR2. También se encontró una expresión de IL-17 en los cultivos de células CD4+ de los pacientes con deterioro cognitivo leve, lo que indica la activación de los linfocitos Th17. Además, los altos niveles plasmáticos de IL-13 fueron predictivos del deterioro cognitivo leve, sugiriendo una posible respuesta antiinflamatoria compensatoria ante el aumento de citoquinas proinflamatorias.

Las citoquinas se pueden clasificar de diversas maneras, dependiendo de su función y mecanismo de acción. Algunas de las principales categorías incluyen las IL, los TNF, los INF, los factores estimuladores de colonias y las quimiocinas. Desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio que es definido por el balance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

5.1. Citoquinas proinflamatorias

Las principales citoquinas proinflamatorias son el TNF α , la IL-6, la IL-1, la IL-12 y la IL-18. También el INF γ o algunas IL específicas de ciertos procesos inflamatorios como la IL-17, IL-21 e IL-23 y la citocina CCL20. Entre ellas destacamos:

- La IL-18 es una citocina proinflamatoria, producida por monocitos y macrófagos. Estimula la producción del INF γ de forma sinérgica con la IL-12, probablemente debido al aumento de receptores para la IL-18 producido por la IL-12. Igualmente, la IL-18 aumenta la producción de IL-2 con lo que participa en la regulación de la respuesta Th1 (208).
- La CX3CL1 se une al receptor CX3CR1, que se expresa principalmente en células inmunitarias como macrófagos, monocitos, y neutrófilos, así como en algunas células endoteliales. El CX3CR1 es un receptor clave en la mediación de la adhesión celular y la migración de células inmunitarias a puntos de inflamación o daño tisular. Se ha propuesto un papel protector del CX3CL1 al reducir la secreción de glucagón así como al prevenir la muerte celular de las células β pancreáticas consiguiendo restaurar la función de secreción de insulina en condiciones inflamatorias (209). Esto es importante ya que la pérdida de células β está relacionada con enfermedades como la DM.
- La IL-22 es una citocina producida por linfocitos Th1, Th17 y Th22, se dirige principalmente a las células epiteliales donde desempeña un papel en la regeneración de tejidos y en la defensa del huésped en las superficies de barrera. Se ha relacionado con varias enfermedades que involucran patología tisular inflamatoria (210).
- La IL-6 es una citocina proinflamatoria y antiinflamatoria, producida por monocitos CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ o intermedios, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos. Su liberación es inducida por la IL-1 y se

incrementa en respuesta al TNF α . A su vez, es capaz de promover la síntesis del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y de los receptores solubles del TNF α (211).

- El ligando del receptor CCR6, el CCL20, es expresado por los linfocitos Th22. El CCL20 atrae por quimioatracción a estas células hacia epitelios inflamados; es por ello una quimiocina con gran capacidad quimiotáctica para linfocitos. Es inducida por factores microbianos como el lipopolisacárido y por citoquinas inflamatorias como el TNF α y el IFN γ , mientras que es inhibida por la IL-10. Se expresa en nódulos linfáticos, células endoteliales y hepáticas. Se une al receptor CCR6 y provoca una atracción dependiente de gradiente de las células que expresan dicho receptor como los linfocitos Th17 y Th22. Tanto el CCL20 como el CCR6 se han descrito en enfermedades hepáticas como el HCC; no obstante, su papel en la hepatopatía crónica no está claro (212). Se ha observado que el CCL20 contribuye a la inflamación crónica del hígado y a la fibrosis mediando la quimiotaxis de las células inmunitarias (213).

5.2. Citoquinas antiinflamatorias

Las citoquinas antiinflamatorias son la IL-4, la IL-10, la IL-13, el IL-1ra, los receptores solubles de la IL-1 (p68) y del TNF α (p55 y p75) y el TGF β . Entre las citoquinas antiinflamatorias destacamos el TGF β aunque tiene funciones aparentemente contrarias en función de su concentración.

- El TGF β es una citocina antiinflamatoria, producido por linfocitos iTreg, controla la proliferación y diferenciación de múltiples tipos celulares que la sintetizan y tienen receptores para ella. A altas concentraciones suprime la expresión de la IL-17 favoreciendo el desarrollo de las Treg. A bajas concentraciones, junto con la IL-6 e IL-21, favorece la expresión de

la IL-17 y el receptor de IL-23 promoviendo la diferenciación de las Th17 y la supresión de las Treg (214).

II. JUSTIFICACIÓN

La necesidad de este estudio radica en que hasta el momento actual se desconoce el efecto de la cirugía bariátrica en el deterioro neurológico presente en una gran proporción de pacientes con obesidad y EHmet, que condiciona su calidad y pronóstico de vida. Es de esperar que la cirugía bariátrica mejore las alteraciones cognitivas y motoras al inducir una pérdida sustancial y mantenida del peso del paciente, lo cual ya ha demostrado tener un impacto significativo en la reducción de la inflamación y fibrosis hepática, en los eventos cardiovasculares y hepáticos. Este estudio permitirá determinar la utilidad de la cirugía bariátrica en el deterioro neurológico de pacientes con obesidad y EHmet, así como el efecto de la misma en la calidad de vida y pronóstico de la enfermedad. Hasta el momento actual, la cirugía bariátrica está indicada en pacientes con obesidad con un índice de masa corporal (IMC) >40 (clase III) o con un IMC >35 (obesidad grado II) con enfermedades metabólicas asociadas. De modo que los resultados de este estudio podrían sugerir una ampliación en las indicaciones de cirugía bariátrica en pacientes con obesidad y EHmet que asocien deterioro neurológico. Además, el estudio pretende identificar perfiles de respuesta terapéutica contribuyendo a la medicina personalizada y de precisión y permitirá definir los mecanismos patogénicos implicados en la disfunción cognitiva y motora, lo cual supone una potencial herramienta para la identificación de dianas terapéuticas que permitan la prevención y el diagnóstico precoz de las alteraciones neurológicas.

Por tanto, el estudio tiene potencial de aplicación en el sistema sanitario con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la morbilidad y mortalidad asociada al deterioro neurológico y la progresión de la EHmet y los costes sanitarios asociados.

III. HIPÓTESIS

La obesidad mórbida y la EHmet induce alteraciones significativas en el estado neurológico de los pacientes. Dichas alteraciones mejoran o se revierten con la cirugía bariátrica y la pérdida de peso.

IV. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis doctoral fue evaluar el impacto de la cirugía bariátrica en las alteraciones cognitivas y motoras presentes en pacientes con obesidad mórbida y EHmet a los 3 meses de la cirugía.

Para lograr este objetivo principal se desarrollaron los siguientes objetivos secundarios:

- 1- Caracterizar las alteraciones neurológicas en pacientes con obesidad mórbida y EHmet mediante test psicométricos que evalúan diferentes dominios cognitivos y motores. Esta evaluación permitió clasificar a los pacientes en base a la presencia o no de deterioro neurológico comparado con un grupo control de sujetos sanos y evaluar el impacto de la cirugía mediante el análisis de los cambios evolutivos tras la misma.
- 2- Determinar los factores relacionados con la presencia de deterioro neurológico en pacientes con obesidad mórbida y EHmet.
- 3- Evaluar el impacto de la cirugía bariátrica en las alteraciones cognitivas y motoras presentes en pacientes con obesidad mórbida y EHmet a los 6 meses de la cirugía.
- 4- Evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario SF-12 (del inglés, *12-Item Short Form Health Survey*) antes y a los 3 y 6 meses de la intervención y su relación con los cambios en las alteraciones neurológicas tras la cirugía.
- 5- Evaluar el consumo de alcohol mediante el cuestionario AUDIT antes y a los 3 y 6 meses de la intervención quirúrgica y su relación con los cambios en las alteraciones cognitivas y motoras.
- 6- Caracterizar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el deterioro neurológico y sus cambios tras la cirugía bariátrica, incluyendo los niveles de amonio y parámetros de inflamación sistémica en sangre periférica.
- 7- Evaluar el efecto de la cirugía en los parámetros de función hepática y en los marcadores de fibrosis (serológicos y de FibroScan®) y su relación con la

evolución de las alteraciones neurológicas y de los biomarcadores en sangre periférica.

- 8- Identificar y evaluar factores predictores de respuesta neurológica tras la cirugía bariátrica.

V. METODOLOGÍA PICO

Para lograr el objetivo principal del estudio se establecieron las siguientes preguntas PICO (Figura 8):

- P (pacientes): pacientes con obesidad y EHmet de entre 25 y 65 años incluidos en el programa de cirugía de la obesidad del HCUV.
- I (intervención): biopsia hepática, FibroScan®, analítica, cuestionarios de calidad de vida y de consumo de alcohol, test psicométricos y medida de biomarcadores en sangre periférica.
- C (comparación): comparación de las características clínicas y las exploraciones complementarias realizadas previo a la cirugía bariátrica con los resultados a los 3 y a los 6 meses de la intervención.
- O (objetivo): utilidad de la cirugía bariátrica en el tratamiento de las alteraciones cognitivas y motoras a los 3 meses de la intervención e integración de datos demográficos, clínicos, bioquímicos, inmunológicos, elastográficos y anatomopatológicos para la identificación de perfiles de respuesta terapéutica que permitan un manejo personalizado de los pacientes.

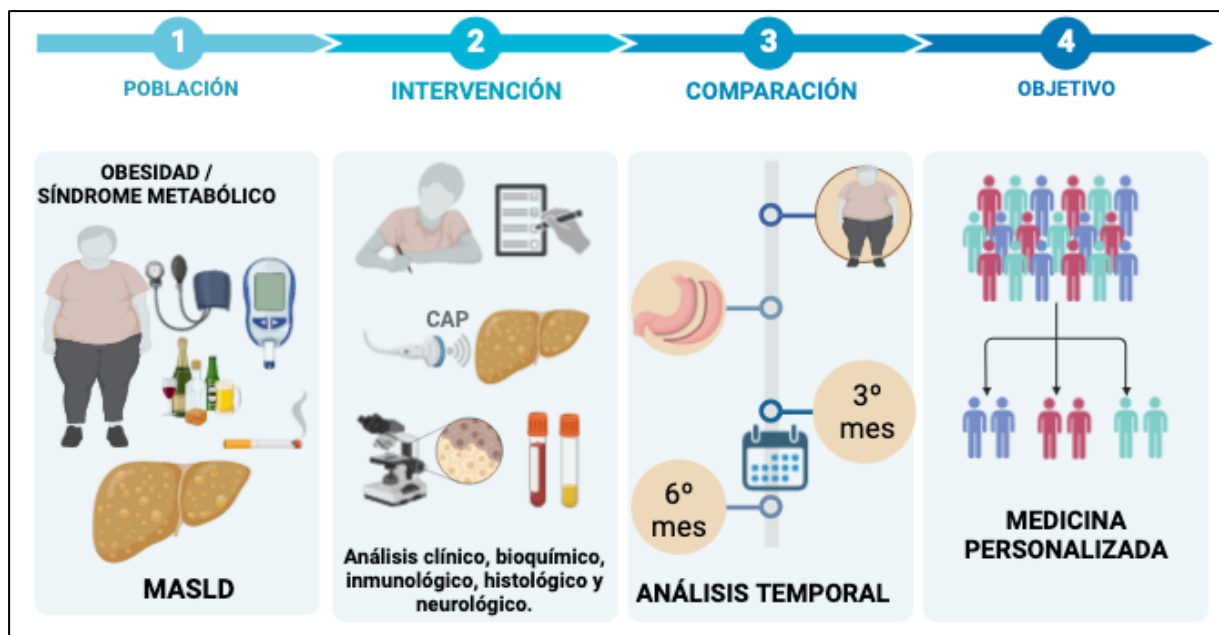


Figura 8. Preguntas PICO en el estudio de la enfermedad hepática metabólica, la disfunción neurológica asociada y el impacto de la cirugía bariátrica.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Es un estudio multidisciplinar que incluye a los Servicios de Medicina Digestiva, Cirugía General y Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) y al Laboratorio de Deterioro Neurológico de la Universidad de Valencia (UV). Se trata de un estudio prospectivo, observacional, longitudinal, analítico y traslacional. Se incluyeron de forma prospectiva pacientes desde octubre de 2021 hasta julio de 2023.

2. POBLACIÓN

Se incluyeron pacientes con obesidad, de entre 25 y 65 años, que forman parte del programa de tratamiento quirúrgico de la obesidad del HCUV.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Aceptación y firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad psiquiátrica.
- Enfermedad infecciosa activa.
- Enfermedad autoinmune activa.
- Hepatopatía crónica conocida.
- Cirugía bariátrica previa

Se incluyó un grupo control de 107 sujetos sanos, sin enfermedad hepática, que realizaron todos los test cognitivos y motores. Dentro de este grupo control se

seleccionó un grupo de 33 sujetos de edad ($p=0.894$) y sexo ($p=0.122$) similares a los pacientes del estudio, en los que se midieron los parámetros inflamatorios en sangre.

Criterios de inclusión grupo control:

- Mayores de 18 años
- Aceptación y firma del consentimiento informado
- Edad similar a los pacientes incluidos en el estudio

Criterios de exclusión grupo control:

- Enfermedad psiquiátrica.
- Enfermedad infecciosa activa.
- Enfermedad autoinmune activa.
- Hepatopatía conocida.

3. TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó un cálculo del tamaño muestral con un total de 48 pacientes a incluir considerando una frecuencia del 70% de alteraciones neurológicas en pacientes con obesidad mórbida y EHmet y una mejora del 50% tras la cirugía, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y beta de 0.20 con una tasa de pérdidas del 10%. Se creó una consulta monográfica de EHmet y desde octubre de 2021 hasta julio de 2023 se evaluaron un total de 139 pacientes (población elegible). De estos fueron excluidos 80 pacientes por presentar enfermedad autoinmune ($n = 4$), exitus ($n = 1$), cirugía aplazada ($n = 3$), falta de disponibilidad para el estudio ($n = 60$) y reintervenciones de cirugía bariátrica ($n = 12$). Por tanto, se incluyeron un total de 59 pacientes que firmaron el consentimiento informado. De estos, 3 presentaron pérdida de seguimiento ($n = 3$) y en 3 la cirugía fue aplazada ($n = 3$). De los 53 pacientes restantes, 50 de ellos realizaron los test psicométricos de forma completa y uno de ellos perdió el seguimiento a los 6 meses. Figura 9.

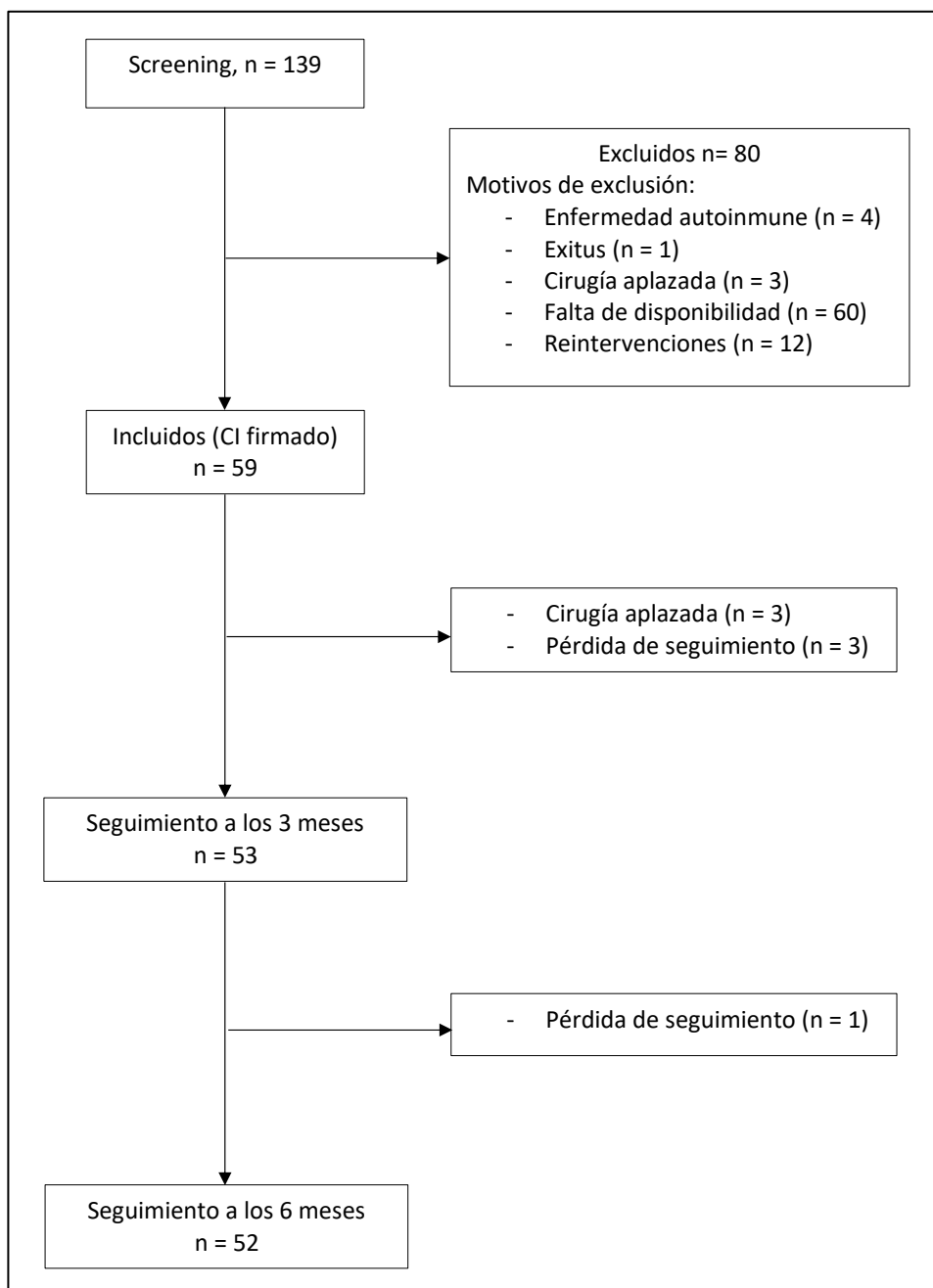


Figura 9. Diagrama de flujo consort del estudio.

4. OBTENCIÓN DE DATOS

La secuencia de trabajo fue la siguiente (Figura 10):

A. Previo a la cirugía bariátrica (máximo 1 mes previo):

1. Selección de pacientes, propuesta de participación, firma del consentimiento informado y recogida de datos demográficos y clínicos.
2. Realización de ecografía abdominal, FibroScan® y analítica, cuestionarios de calidad de vida y consumo de alcohol y test psicométricos. La analítica, el FibroScan® y los test psicométricos se realizaron en un mismo día en el Servicio de Medicina Digestiva del HCUV. Tanto los cuestionarios de calidad de vida como el de consumo de alcohol fueron autoadministrados en el domicilio del paciente.
3. Obtención de muestras de suero y plasma para el análisis de biomarcadores en sangre periférica.

B. Intervención quirúrgica con biopsia hepática en cuña y análisis anatomopatológico de la pieza. El estudio incluyó pacientes sometidos a las siguientes intervenciones quirúrgicas: bypass gástrico de una anastomosis, bypass gástrico en Y de Roux o gastrectomía vertical.

C. Tras la cirugía bariátrica (a los 3 y 6 meses de la intervención) se repitió el FibroScan®, los cuestionarios de calidad de vida y consumo de alcohol, los test psicométricos y la extracción de muestras de sangre.

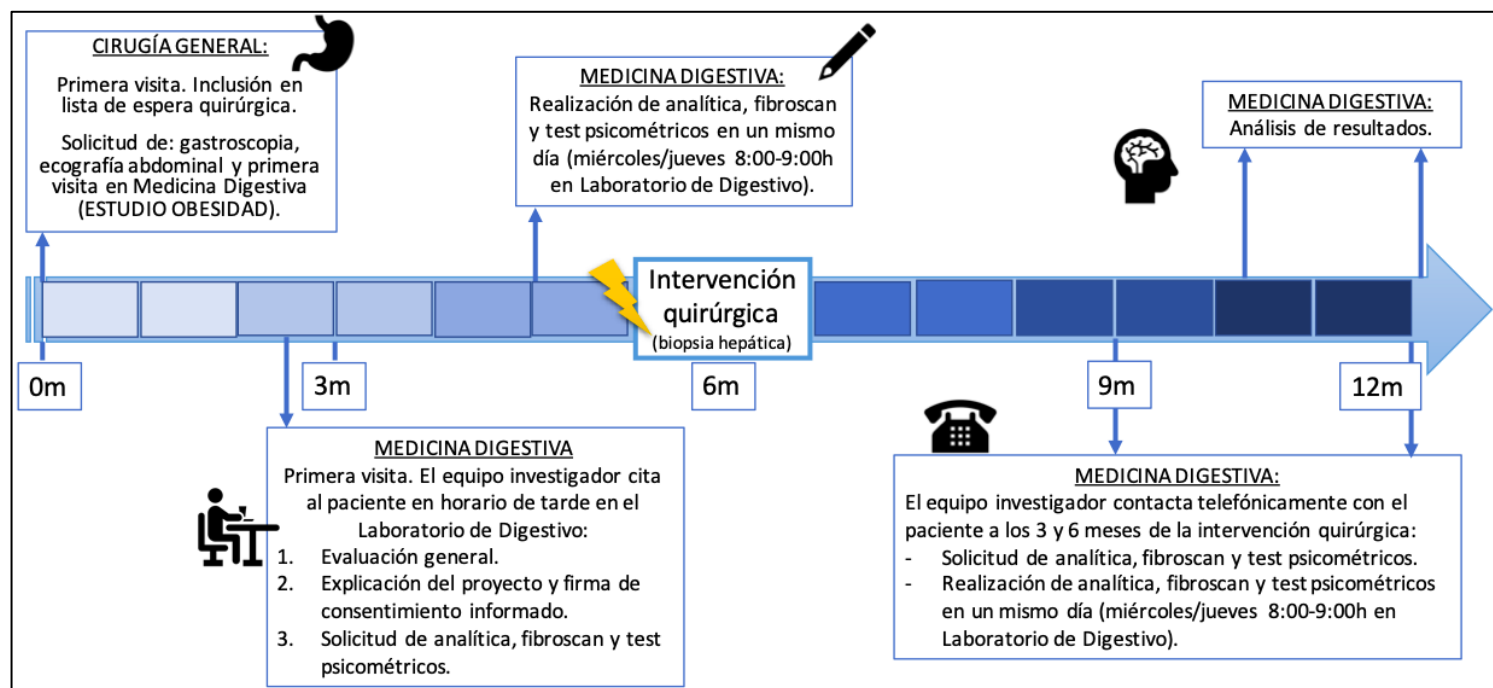


Figura 10. Esquema temporal de las actividades realizadas en el estudio.

5. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS Y MOTORAS

El estudio de las alteraciones neurológicas de los pacientes se realizó mediante test psicométricos. Se utilizó una batería de test que evalúan diferentes dominios cognitivos y motores. Estos son: el PHES, que es una batería de 5 test (3 de atención y 2 de coordinación) que se utiliza para diagnosticar el deterioro cognitivo en pacientes con hepatopatía crónica (122, 215); el ANT, que evalúa la fluidez semántica (174-176); el test de Stroop y el test de claves oral, que evalúan la velocidad de procesamiento y la atención selectiva; el test d2 centrado en la concentración y en la atención selectiva/sostenida y dos test de coordinación (bimanual y visomotora) que evalúan la función motora (216, 217).

En el grupo control también se realizaron los mismos test psicométricos para obtener así valores de referencia en población sana de edad y sexo similares.

5.1. PHES

El test psicométrico de referencia PHES está compuesto por 5 subtest y se llevan a cabo en 10-20 minutos. Cada prueba se puntúa según la desviación estándar (DS) de las puntuaciones medias de los controles sanos ajustada a la edad y al nivel cultural (215). Ha sido validada en varios países europeos, entre ellos España. Para el cálculo de la puntuación total, se utiliza una aplicación informática desarrollada por la Red Española de EH que utiliza los valores de referencia de la población española. Se encuentra disponible en la web http://www.redeh.org/TEST_phes.htm donde se introducen los datos de edad, nivel de estudios y la puntuación de cada test (218). La puntuación final de un paciente puede oscilar entre -18 y +16. Se considera que un individuo presenta EHM si su puntuación es -4 o inferior con una sensibilidad y especificidad del 96% y 100%, respectivamente (219).

A continuación se detallan los 5 subtest del PHES (Figura 11):

- Test de Símbolos y Dígitos (TSD) o clave de números: evalúa la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. Consiste en una serie de números (1-9) cada uno de los cuales lleva asociado un símbolo diferente. El sujeto tiene que escribir debajo de cada número, el símbolo que le corresponde, en un tiempo de 90 segundos. El test se puntúa con el número de aciertos realizados en dicho tiempo.
- Test de conexión numérica A (TCN-A): evalúa la velocidad de procesamiento y la atención. Consiste en un conjunto de números (1-25) colocados de forma desordenada. El sujeto debe unir los números en orden ascendente (1-2-3...-25) trazando líneas. Se puntúa con el tiempo, en segundos, que se tarda en realizar la tarea.
- Test de conexión numérica B (TCN-B): evalúa la velocidad de procesamiento y la atención. Consiste en un conjunto de números (1-13) y letras (A-L), colocados de forma desordenada. El sujeto tiene que unir con líneas los

números y las letras de forma alterna por orden ascendente (1-A-2-B-3...-L-13). Se puntúa con el tiempo, en segundos, que se tarda en realizar la tarea.

- Test de puntos seriados (TPS): evalúa la coordinación visuoespacial. Consiste en un conjunto de círculos. El sujeto tiene que marcar con el rotulador un punto en el centro de cada uno. Se puntúa con el tiempo, en segundos, que se tarda en realizar la tarea.
- Test de la línea quebrada (TLQ): evalúa la coordinación visuoespacial. Consiste en realizar un recorrido con un rotulador entre dos líneas con tramos rectos y curvos, en los que el sujeto debe evitar tocar y salirse. Se puntúa con el tiempo, en segundos, que se tarda en realizar la tarea. Para su corrección se utiliza una plantilla con el tramo recorrido dividido en cuadros para penalizar con segundos de más el número de cuadros en los que el sujeto toca o se sale del recorrido.

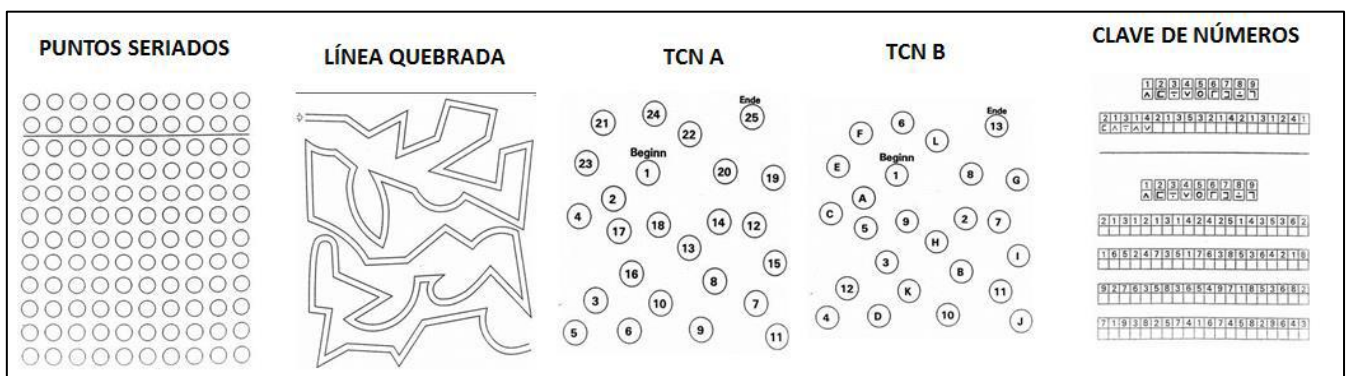


Figura 11. Batería de test psicométricos PHES.

5.2. Animal Naming Test

El *Animal Naming Test* (ANT) o test de denominación de animales evalúa la fluidez semántica, cuantifica el número de animales que un paciente puede nombrar en un minuto. Para el ANT, se realizó una grabación de audio de la prueba utilizando un smartphone para verificar y excluir respuestas repetidas.

5.3. Test de Stroop

El test de Stroop de colores y palabras evalúa la velocidad del procesamiento y la flexibilidad cognitiva mediante el reconocimiento de un campo coloreado y un nombre de color escrito (220). La prueba consta de 3 partes:

- Tarea congruente: contiene una matriz de 10 filas de cinco palabras cada una con nombres de cuatro colores (azul, rojo, amarillo, verde) impresos en tinta de color negro (Figura 12A).
- Tarea neutra: contiene una matriz de 10 filas de cinco círculos impresos en diferentes colores (azul, rojo, amarillo, verde) (Figura 12B).
- Tarea incongruente: contiene una matriz de 10 filas de cinco palabras cada una con nombres de los cuatro colores impresos en tinta de diferente color al correspondiente a la palabra escrita (Figura 12C).

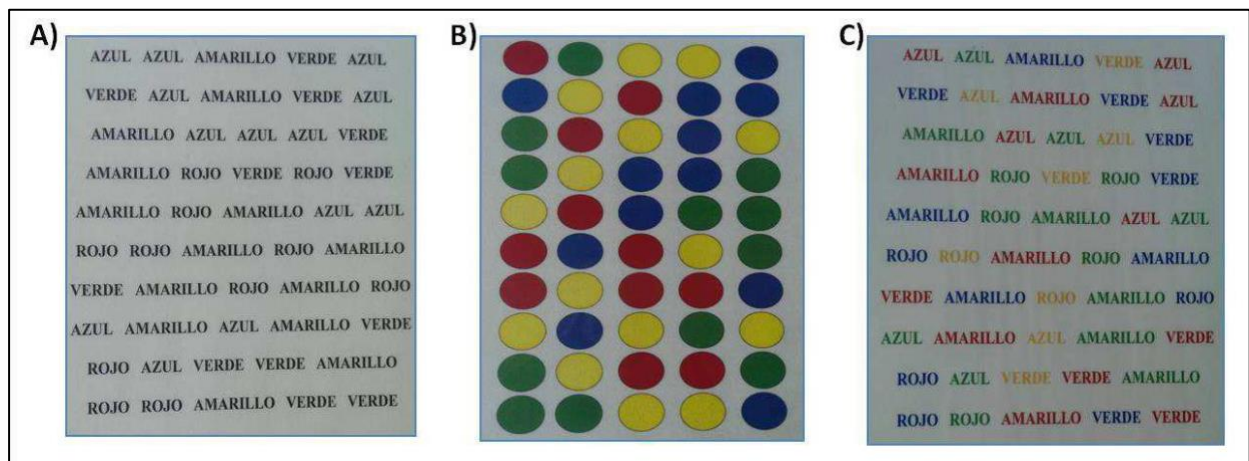


Figura 12. Test de Stroop. A: tarea congruente. B: tarea neutra. C: tarea incongruente.

El individuo dispone de 45 segundos para leer el máximo número de palabras de la primera tarea, otros 45 segundos para nombrar los colores de la segunda y otros 45 segundos para nombrar el color de la tinta en la que están escritas las palabras de la tercera tarea.

Se obtienen tres puntuaciones directas: número de palabras (P), número de colores (Co) y número de palabras-colores (PC). Los errores no se tienen en cuenta pero producen una puntuación directa menor al tener que repetir el ítem equivocado. Una vez obtenidos los valores P, Co y PC se corrigen según la edad del individuo si supera los 44 años (Tabla 6).

Tabla 6. Corrección por edad de los valores del test de Stroop.

Parámetro corregido	Adultos de 45-64 años	Adultos de 65-80 años
Palabras (P)	$P + 8$	$P + 14$
Colores (Co)	$Co + 4$	$Co + 11$
Palabras-colores (PC)	$PC + 5$	$PC + 15$

A partir de las puntuaciones corregidas se calcula un parámetro denominado “interferencia”, que mide la capacidad del individuo para separar los estímulos de nombrar palabras y colores, suprimiendo la respuesta de lectura y concentrándose en la tarea de nombrar los colores. Para determinar la puntuación de la interferencia pura se calcula la diferencia entre PC y la PC estimada (PC') con la siguiente fórmula:

$$\text{Interferencia} = PC - PC' \rightarrow PC' = (Co \times P) / (C + P)$$

Una vez obtenida la puntuación corregida de P, Co, PC y el valor de la interferencia, se interpola en una tabla normalizada para la población española con los valores correspondientes a la puntuación definitiva del test (221).

5.4. Test de claves oral

Esta prueba mide la velocidad de procesamiento y atención selectiva. La tarea es muy similar al test de símbolos y dígitos de la batería PHES, pero en el de claves oral se muestran símbolos asociados a números y el sujeto tiene que, verbalmente, relacionar en 90 segundos todos los símbolos posibles con sus números correspondientes (222) (Figura 13). La puntuación total es el número de aciertos que el sujeto realiza estandarizado por edad en población española.

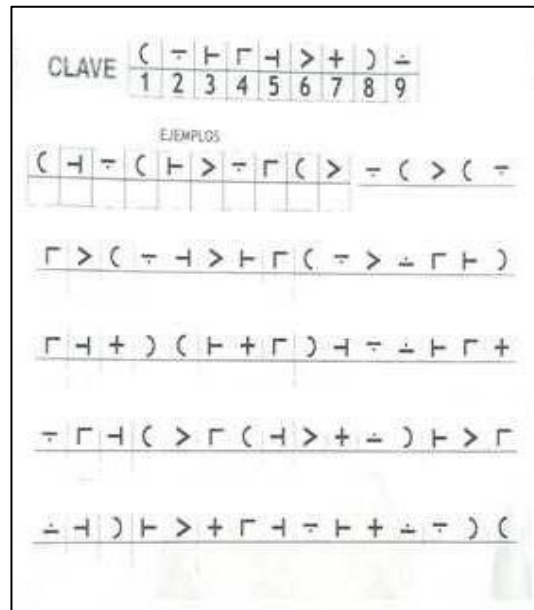


Figura 13. Test de claves oral.

5.5. Test d2

El test d2 proporciona una medida concisa de la atención sostenida o concentración, ya que evalúa la capacidad de atender selectivamente a ciertos aspectos relevantes de la tarea mientras se ignoran los irrelevantes de una forma rápida y precisa. En este test se reflejan tres componentes de la conducta atencional: velocidad o cantidad de trabajo realizado en un determinado tiempo; precisión o calidad de dicho trabajo y relación entre velocidad y precisión (179).

El test consiste en una hoja compuesta por 14 líneas con 47 caracteres cada una, las cuales contienen como estímulo visual las letras 'd' y 'p' acompañadas de una o dos rayas pequeñas en la parte superior de cada letra, en la inferior, o en ambas. El individuo tiene 20 segundos por línea para revisar, de izquierda a derecha, el contenido y marcar sólo las 'd' que contengan dos rayas en total (las dos arriba, las dos abajo o una arriba y otra abajo). Las demás combinaciones ('p' con o sin rayas y 'd' con una, tres o cuatro rayas) se consideran irrelevantes y no deben ser marcadas (Figura 14).

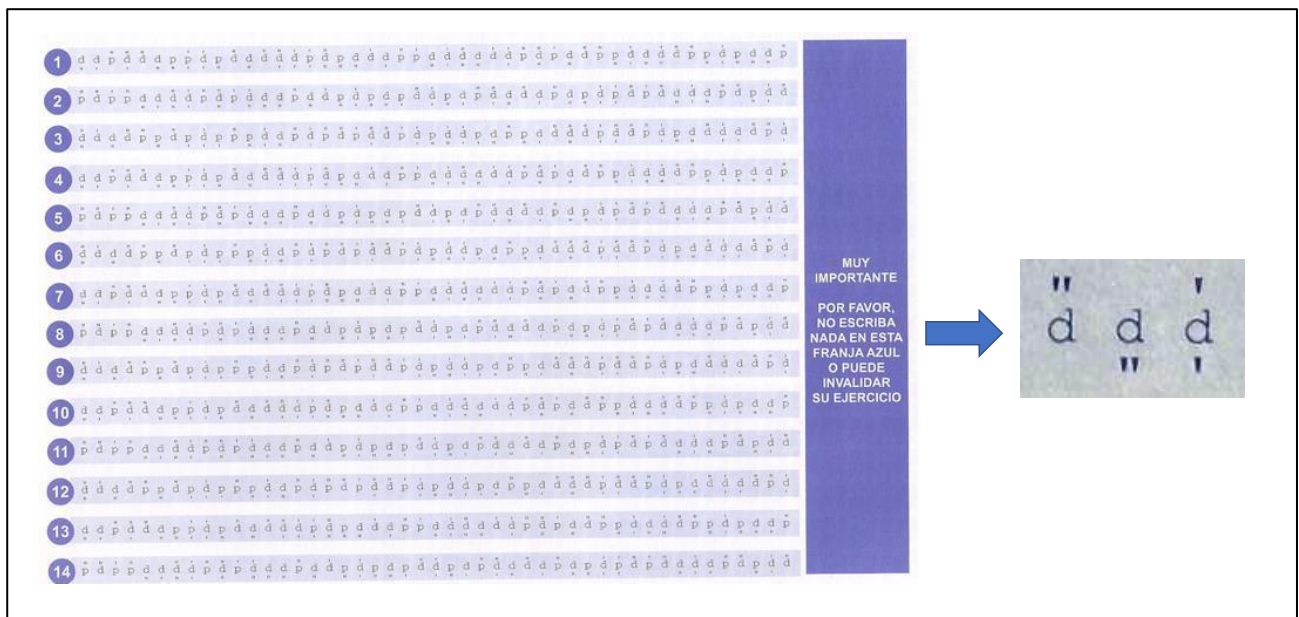


Figura 14. Test d2.

Las puntuaciones que se pueden obtener son múltiples:

- Total de respuestas (TR): es el número de casilla al que corresponde la última marca de cada línea. La suma del TR de las 14 líneas es una medida de la velocidad de procesamiento.
- Total de aciertos (TA): es el número de elementos relevantes que han sido marcados. La suma del TA de las 14 líneas es una medida de la precisión del procesamiento.
- Omisiones (O): número de errores por omisión o elementos relevantes no marcados hasta el último elemento marcado. Se suman las O de las 14 líneas.

- Comisiones (C): número de errores por comisión o elementos irrelevantes marcados hasta el último elemento marcado. La suma de C de las 14 líneas proporciona una medida del control inhibitorio.
- Efectividad total en la prueba (TOT): se calcula como la diferencia del TR y los errores de las 14 líneas ($TOT = TR - (O+C)$).
- Índice de concentración (CON): se calcula como la diferencia del TA y errores por comisión ($CON = TA - C$) de las 14 líneas. Este parámetro es una medida de concentración.

Una vez calculados todos los parámetros descritos, se consulta el baremo según la edad del sujeto para obtener el percentil de cada variable.

5.6. Test de coordinación bimanual

Este test consta de un tablero perforado con dos matrices de 4 filas con 10 agujeros cada una (Figura 15A). La prueba consiste en pasar unas clavijas metálicas de una matriz a la otra del tablero con la utilización de ambas manos simultánea y simétricamente, por filas, de fuera hacia dentro. Esta tarea se realiza 2 veces en cada dirección y se puntúa con el tiempo que se tarda en pasar las clavijas de una matriz a otra. Se suma el tiempo en minutos de los cuatro intentos.

5.7. Test de coordinación visomotora

Este test consta de un tablero con una matriz de 6 filas y 6 columnas de perforaciones rectangulares, con diferente orientación, en las cuales se tienen que encajar unas piezas metálicas utilizando la mano dominante (Figura 15B). Se realiza por filas, dos veces, de izquierda a derecha y se puntúa según el tiempo que se tarda en colocar todas las piezas. Se suma el tiempo en minutos de los dos intentos.

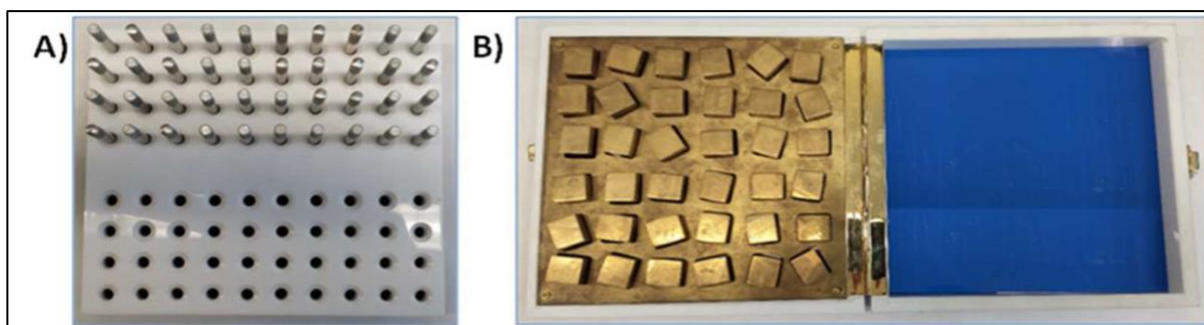


Figura 15. Test de coordinación motora. A: Bimanual; B: Visomotora.

6. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA

Con el objetivo de estudiar la calidad de vida en la población incluida se utilizó el cuestionario SF-12 (Anexo 1). El cuestionario de salud SF-12 (223) se utiliza para evaluar los resultados de salud genéricos desde la perspectiva del paciente. Evalúa la salud y el bienestar general, incluido el impacto de todas y cada una de las enfermedades en una amplia gama de dominios funcionales, en las últimas 4 semanas.

El cuestionario de salud SF-12 está formado por un subconjunto de 12 ítems del cuestionario de salud SF-36 (224, 225), seleccionados mediante regresión múltiple (se seleccionaron uno o 2 ítems de cada una de las dimensiones del SF-36), a partir de los cuales se construyen los componentes sumarios físico (CSF) y mental (CSM) del SF-12 como únicas puntuaciones. Dichas puntuaciones generadas varían entre 0-100, donde a mayor puntuación mejor calidad de vida relacionada con la salud.

El cuestionario SF-12 cubre los mismos ocho dominios de salud que el SF-36: salud general (valoración personal de la salud; pregunta 1), función física (grado en que la salud limita las actividades físicas; preguntas 2 y 3), rol físico (grado en que la salud física interfiere en el trabajo y las actividades diarias; preguntas 4 y 5), rol emocional (grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias; preguntas 6 y 7), dolor corporal (intensidad del dolor; pregunta 8), salud mental

(salud mental general; preguntas 9 y 11), vitalidad (sentimiento de energía y vitalidad; pregunta 10) y función social (grado en que la salud física y emocional afectan la vida social habitual; pregunta 12).

Para la utilización del cuestionario de salud SF-12 en nuestro estudio se solicitó una licencia específica a la empresa que tiene los derechos de autor, QualityMetric® (QualityMetric Inc., Lincoln, R.I.) (Anexo 2).

Para la interpretación de los resultados se llevó a cabo dos tipos de análisis. En primer lugar, se tuvo en cuenta cada una de las preguntas de forma independiente y en su forma dicotómica. En segundo lugar, se instaló el software PROCoRE proporcionado desde la empresa QualityMetric® y se creó una base de datos para el estudio, obteniendo así el CSF y el CSM como únicas puntuaciones. En un estudio previo (226) se han obtenido los pesos en la población española para el cálculo de los componentes sumarios (físico y mental) de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12, pesos que han resultado muy similares a los obtenidos para la versión original del instrumento (basada en población estadounidense). Dicho estudio concluye que la población general española tiene una puntuación media (tanto CSF como CSM) de 50 y una DS de 10. Por tanto, de forma general, las puntuaciones superiores a 50 indican una calidad de vida relacionada con la salud mejor que la media, mientras que las puntuaciones inferiores a 50 sugieren una salud por debajo de la media.

7. ESTUDIO DEL CONSUMO DE ALCOHOL

Los pacientes incluidos también cumplimentaron el cuestionario AUDIT compuesto por 10 preguntas donde se evalúa el consumo (preguntas 1-3), la dependencia (preguntas 4-6) y los problemas derivados del alcohol (preguntas 7-10). Las respuestas a cada pregunta se puntúan de 0 a 4, lo que da una puntuación máxima posible de 40. El cuestionario AUDIT fue desarrollado por la OMS para detectar el consumo de riesgo, el uso perjudicial de alcohol o una posible dependencia (227). Se considera un consumo perjudicial cuando la puntuación obtenida es igual o superior a

8. En nuestro estudio el cuestionario se obtuvo a partir del Anexo B del manual “Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol. Pautas para su utilización en Atención Primaria”(228) (Anexo 3).

8. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES INMUNITARIAS - INFLAMATORIAS

8.1. Parámetros de inflamación periférica

Se midieron el perfil de citoquinas pro y antiinflamatorias, quimiocinas y otros factores de comunicación intercelular en plasma (IL-18, CX3CL1, TGF β , IL-22, IL-6 y CCL20), mediante ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés, *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), con kits comerciales DuoSet® ELISA Kits (R&D Systems). Cada uno de los kits puede presentar variaciones en el mismo.

De forma general, se siguió el siguiente protocolo:

1. Se tapizó una placa de 96 pocillos con un anticuerpo monoclonal específico para la citocina de interés (anticuerpo de captura) diluido en tampón fosfato salino y se incubó toda una noche a 4°C.
2. Se bloqueó la superficie de los pocillos con una solución de seroalbúmina bovina al 1% y se incubó durante 1 hora en agitación, a temperatura ambiente. El objetivo de este paso fue evitar uniones inespecíficas de los anticuerpos.
3. Durante el tiempo que duraba el bloqueo se preparó la curva estándar con concentraciones conocidas de la citocina de interés, y si el protocolo lo requería, las diluciones apropiadas de las muestras.
4. Después de la hora de incubación, se lavó la placa con un tampón de lavado para eliminar la solución de bloqueo, se añadieron las muestras y las diferentes diluciones de la curva y se incubó durante 2 horas en agitación, a temperatura ambiente. En este paso las moléculas de interés presentes en

las muestras o en la curva se unieron al anticuerpo de captura pegado a la placa.

5. Transcurridas las 2 horas de incubación, se lavó la placa varias veces con tampón de lavado para eliminar las moléculas que no se hubieran unido a los anticuerpos y se añadió el anticuerpo de detección. Se incubó durante 2 horas con el anticuerpo de detección en agitación a temperatura ambiente para que éste se uniera al complejo anticuerpo de captura-citocina.
6. Se lavó la placa con tampón de lavado y se añadió estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano, que se unió al complejo anticuerpo de captura-citocina-anticuerpo de detección. Se incubó durante una media hora en agitación y en oscuridad. Después de varios lavados se añadió el sustrato, una mezcla de peróxido de hidrógeno y tetrametilbencidina. La peroxidasa oxidó a la tetrametilbencidina y se produjo un compuesto de color azul, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de citocina presente en los pocillos.
7. Finalmente, se paró la reacción añadiendo ácido sulfúrico 2 N, virando el color de la reacción de azul a amarillo. Se leyó la absorbancia de los pocillos a 450 nm en un lector de placas (*Multiskan Ascent, ThermoFisher Scientific*).
8. Las concentraciones de citocina en cada muestra se interpolaron a partir de los valores de absorbancia de una curva patrón con concentraciones conocidas de citocina, y se expresó en picogramos por mililitro (pg/mL).

En la Tabla 7 se describen los kits comerciales DuoSet® (R&D Systems) y su referencia.

Tabla 7. Kits comerciales ELISA DuoSet® (R&D Systems) y su referencia.

Citocina	Nombre del kit	Referencia
IL-18	Human IL-18 DuoSet ELISA	DY318-05
CX3CL1	Human CX3CL1/Fractalkine DuoSet ELISA	DY365
TGFβ	Human TGFβ 1 DuoSet ELISA	DY240-05
IL-22	Human IL-22 DuoSet ELISA	DY782-05
IL-6	Human IL-6 DuoSet ELISA	DY206 -05
CCL20	Human CCL20/MIP-3 alpha DuoSet ELISA	DY360-05

9. ESTUDIO DEL DAÑO HEPÁTICO

9.1. Estudio anatomopatológico

En el momento de la intervención quirúrgica se realizó una biopsia hepática en cuña. Se obtuvieron un total de 50 biopsias hepáticas. Se realizó un estudio anatomopatológico de la biopsia hepática que incluyó los siguientes parámetros: esteatosis, microesteatosis, balonización, inflamación lobular, inflamación portal, Batts Ludwig inflammation, METAVIR Score, Fibrosis score y NAS. El análisis histológico se realizó por un único patólogo especialista del Departamento de Anatomía Patológica del HCUV.

Dentro del protocolo previo habitual de la cirugía bariátrica el paciente también se realizó una ecografía hepatobiliar programada. Con todo ello, de acuerdo al consenso Delphi (17) y la guía de la EASL 2024 (18), se consideró EHmet a la presencia de esteatosis en biopsia hepática (definida como porcentaje de esteatosis $\geq 5\%$) o en prueba de imagen (ecografía) junto con al menos un factor de riesgo metabólico. La esteatohepatitis metabólica se diagnosticó de acuerdo con la escala NAS, se definió como esteatohepatitis metabólica definitiva si NAS ≥ 5 y esteatohepatitis metabólica probable si NAS > 3 (57). Además, se añadieron dos definiciones más para

esteatohepatitis metabólica, una de ellas teniendo en cuenta la presencia de esteatosis $\geq 5\%$ y balonización y la segunda la presencia de esteatosis $\geq 5\%$ e inflamación lobular.

9.2. Estudio de parámetros clínicos y analíticos

Se incluyeron variables clínicas y demográficas previo a la cirugía bariátrica: edad, sexo, consumo de alcohol diario, consumo de tabaco (nunca fumador o exfumador/fumador), DM en tratamiento activo y de forma específica tratamiento con metformina, dislipemia en tratamiento activo y de forma específica tratamiento con estatinas, diagnóstico de hipertensión arterial, tratamiento con betabloqueantes y nivel de estudios (años de escolarización). Asimismo se recogieron variables antropométricas antes y después de la cirugía: IMC (kg/m^2), perímetro abdominal a nivel de cadera y perímetro abdominal a nivel de cintura en centímetros.

Para expresar la pérdida de peso tras la cirugía se calcularon las siguientes determinaciones, utilizando como referencia estándar un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$:

- Porcentaje del exceso de IMC perdido (%EIMCP): $(\text{IMC inicial} - \text{IMC final}) / (\text{IMC inicial} - 25) \times 100$
- Porcentaje de pérdida total del peso corporal (%PTP): $[(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) / (\text{Peso inicial})] \times 100$.

También se registró el tipo de cirugía que se llevó a cabo: bypass gástrico en Y de Roux, bypass gástrico de una anastomosis o gastrectomía vertical.

Los parámetros de laboratorio se analizaron en el Laboratorio del HCUV.

Se recogieron marcadores bioquímicos de función hepática (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, INR) y se calcularon índices serológicos no invasivos de fibrosis (índice FIB-4, índice APRI) antes y después de la cirugía. De acuerdo con la literatura (61, 62) se establecieron los puntos de corte para dichos índices serológicos (índice APRI >1 , índice FIB-4 ≥ 1.3 e índice FIB-4 > 2.67).

Se incluyeron también otros parámetros bioquímicos de función renal (creatinina) y estado nutricional-metabólico (glucemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, insulina, índice HOMA y hemoglobina glicada-HbA1c) así como un hemograma completo (linfocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas), medición de inmunoglobulinas (IgG) y los niveles de amonio en sangre. Se consideró patológico una HbA1c $\geq 6.5\%$, un colesterol total > 200 mg/dL, un LDL > 110 mg/dL y unos triglicéridos > 150 mg/dL. Se definió como DM la presencia de una HbA1c basal alterada ($\geq 6.5\%$) recibieran o no tratamiento antidiabético. Se definió como resistencia a la insulina un índice de HOMA ≥ 2.5 (229).

9.3. Elastografía hepática

La elastografía hepática o FibroScan® se realizó por dos facultativos especialistas en Aparato Digestivo del Servicio de Medicina Digestiva del HCUV. Siguiendo las pautas de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido (SRU) de 2020 (230) la elastografía se realizó en un espacio intercostal derecho, con los pacientes en posición supina y con la respiración contenida en la mitad de la respiración. Se eligió la sonda mediana (M) o extragrande (XL) a criterio del especialista y de acuerdo al paciente. Se obtuvieron dos parámetros: la rigidez o elasticidad hepática medida en kilopascales (kPa) y la esteatosis mediante el parámetro de atenuación controlada (CAP). Los grados de rigidez hepática se establecieron de la siguiente manera: <8 kPa = F0 - F1; 8-9.5 kPa = F2; 9.6-14 kPa = F3; >14 kPa = F4. Los grados de esteatosis se clasificaron en S0 (<248 dB/m), S1 (≥ 248 dB/m), S2 (≥ 268 dB/m) y S3 (≥ 280 dB/m). Se consideró una rigidez hepática o fibrosis significativa a un valor superior o igual a 8kPa ($\geq F2$), una fibrosis avanzada a un valor superior a 9.6kPa (F3-F4) y una esteatosis significativa a un CAP ≥ 268 (S2-S3).

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se presentaron como media y DS o mediana y rango intercuartílico (RIQ) según tuvieran o no una distribución normal. Las variables categóricas se informaron como número (n) y proporción (%) de pacientes que presentaron el parámetro de interés.

Se compararon los resultados de los parámetros obtenidos en nuestra cohorte frente al grupo control. Las proporciones entre hombres y mujeres en ambos grupos (cohorte y controles) se analizaron mediante el test de Fisher y las edades mediante el test t no emparejado. Para identificar a los pacientes que presentaron algún parámetro alterado respecto al grupo control se utilizó el intervalo de confianza del 95% (IC95) del grupo control. Los pacientes cuya puntuación en el parámetro evaluado se encontraba dentro de dicho IC95 fueron clasificados como no alterados (normales), y aquellos que caían fuera de este rango fueron clasificados como alterados.

Se compararon los resultados de los parámetros obtenidos en los apartados anteriores (5-9) pre- y post-cirugía bariátrica. Se utilizó el test t emparejado para variables cuantitativas en caso de cumplirse criterios de normalidad o el test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario para comparar dos tiempos. Asimismo, se realizó un análisis mediante test de McNemar para evaluar la existencia de diferencias significativas en las variables cualitativas en dos tiempos. Finalmente, se realizó un modelo lineal mixto incluyendo el identificador del individuo como factor aleatorio y los tres tiempos como factor fijo.

Se realizaron análisis de regresión logística para evaluar los factores relacionados con la presencia de alteraciones neurológicas a nivel basal y los factores predictores de respuesta neurológica tras la cirugía bariátrica a los 3 y 6 meses. También se llevaron a cabo análisis multivariantes incluyendo las variables clínicamente relevantes y estadísticamente significativas del análisis univariable mediante selección paso a paso hacia atrás con el criterio de Wald.

Se realizaron análisis de correlación bivariada entre los parámetros de los test psicométricos, de inflamación, calidad de vida, analíticos y parámetros de daño hepático. Se consideraron como significativos valores de $p < 0.050$.

Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics®, versión 25 y R versión 4.2.0.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HCUV (Anexo 4).

Se entregó a cada paciente una carta de información con los detalles del estudio así como el consentimiento informado que fue firmado por todos los pacientes y controles voluntariamente antes de su participación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, cualquier paciente o control pudo acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de los sujetos se realizó conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento (RD 1720/2007).

Todos los datos y la información médica relacionada, han sido tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, la publicación de los resultados en revistas científicas, en ningún momento proporciona datos personales de los pacientes o controles que han colaborado en esta investigación.

Durante la participación de los sujetos en este estudio, se extrajo un análisis de sangre. Esta muestra será siempre utilizada con fines científicos y no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos. Este estudio cumple la normativa vigente de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en cuanto a la protección de los derechos de los pacientes que quieran libremente participar y el manejo de muestras biológicas.

VII. RESULTADOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron un total de 53 pacientes con una media de edad de 49 ± 9 años y un mayor porcentaje de mujeres (68%). De los 53 pacientes el 66% había sido o era fumador ($n=35$) y el 13% consumía alcohol a diario ($n=7$). Previo a la cirugía bariátrica el 41% ($n=22$) de los pacientes tenía diagnóstico de DM en tratamiento activo, el 55% ($n=29$) dislipemia en tratamiento activo y el 59% ($n=31$) hipertensión arterial. En la ecografía realizada previa a la cirugía se describió esteatosis en el 79% de los pacientes. El tipo de cirugía que más se llevó a cabo fue el bypass gástrico en Y de Roux (55%) seguido de la gastrectomía vertical (32%) y el bypass gástrico de una anastomosis (13%).

En la Tabla 8 se resumen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio ($n=59$, incluyendo las pérdidas de seguimiento y las cirugías aplazadas) y los pacientes finalmente evaluados a nivel basal y a los 3 meses de la cirugía ($n=53$).

Tabla 8. Características basales de la población a estudio: n=59 (pacientes que firmaron el consentimiento incluyendo las pérdidas de seguimiento y las cirugías aplazadas) y n= 53 (pacientes finalmente evaluados a nivel basal y a los 3 meses de la cirugía).

Características basales	n = 59	n = 53
Sexo femenino, n (%)	39 (66.1)	36 (67.9)
Edad al inicio del estudio (años), media (DS)	49 (8.5)	49 (8.8)
Nivel de estudios (años de escolarización), mediana (RIQ)	12 (10-15)	11 (9-15)
IMC (kg/m ²), media (DS)	45.1 (9.2)	45.3 (9.3)
Consumo tabaco, n (%)	38 (64.4)	35 (66.0)
Consumo alcohol, n (%)	8 (13.6)	7 (13.2)
Diabetes Mellitus en tratamiento activo, n (%)	25 (42.4)	22 (41.5)
Diabetes Mellitus en tratamiento con metformina, n (%)	20 (33.9)	18 (34.0)
Dislipemia en tratamiento activo, n (%)	31 (52.5)	29 (54.7)
Dislipemia en tratamiento con estatinas, n (%)	28 (47.5)	26 (49.1)
Hipertensión arterial, n (%)	34 (57.6)	31 (58.5)
Tratamiento con fármacos betabloqueantes, n (%)	7 (11.9)	6 (11.3)
Presencia de esteatosis en ecografía pre-cirugía, n (%)	47 (79.7)	42 (79.2)
Elasticidad FibroScan® pre-cirugía (kPa), mediana (RIQ)	6.1 (4.3-10.1)	6.4 (4.4-10.4)
Esteatosis FibroScan® pre-cirugía (CAP), mediana (RIQ)	345 (278-377)	338 (282-377)
Biopsia intraoperatoria, n (%)	50 (84.7)	47 (88.7)
EHmet según criterios de Delphi y guía EASL 2024, n (%)	52 (88.0)	47 (88.7)
Tipo de cirugía: bypass gástrico de una anastomosis, n (%)	7 (5.1)	7 (13.2)
Tipo de cirugía: bypass gástrico en Y de Roux, n (%)	31 (52.5)	29 (54.7)
Tipo de cirugía: gastrectomía vertical, n (%)	18 (30.5)	17 (32.1)

Abreviaturas: CAP, parámetro de atenuación controlada; DS, desviación estándar; EHmet: esteatosis hepática metabólica; IMC, Índice de Masa Corporal; kPa, kilopascales; RIQ, rango intercuartílico.

A nivel antropométrico (Tabla 9, Figura 16), previo a la cirugía la mediana de IMC fue de 45.2 kg/m² (RIQ 38.6-49.4), la del perímetro abdominal a nivel de la cadera fue de 136 cm (RIQ 126.0-146.2) y la del perímetro abdominal a nivel de la cintura fue de 131.5 cm (RIQ 123.0-143.7). Los tres parámetros se redujeron de forma estadísticamente significativa a los 3 meses (37.1 kg/m², 125.0 cm y 109.0 cm respectivamente; p<0.001) y 6 meses de la cirugía (32.9 kg/m², 114.0 cm y 103.0 cm respectivamente; p<0.001).

El porcentaje de exceso de IMC perdido (EIMCP) medio fue del 47.5% (±25.3) a los 3 meses y del 64% (±23.9) a los 6 meses de la cirugía (p<0.001). A los 6 meses, 35 pacientes (71.4%) presentaron un EIMCP ≥ 50% y 18 pacientes (36.7%) un EIMCP > 65%. El porcentaje de pérdida total de peso (PTP) medio fue del 18.9% (±7.5) a los 3 meses y del 25.8% (±5.3) a los 6 meses de la cirugía (p<0.001).

Tabla 9. Resultados de las variables antropométricas de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable	Basal n =53	3 meses n = 53	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 52	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p-valor global
IMC (kg/m²), mediana (RIQ)	45.2 (38.6-49.4)	37.1 (30.3-40.7)	<0.001	32.9 (28.8-37.1)	<0.001	<0.001	<0.001
- Normopeso, n (%)	0 (0.0)	1 (1.9)	<0.001	3 (5.8)	<0.001	<0.001	-
- Sobrepeso, n (%)	0 (0.0)	11 (20.8)		15 (28.8)			
- Obesidad I, n (%)	2 (3.8)	11 (20.8)		13 (25.0)			
- Obesidad II, n (%)	15 (28.3)	15 (28.3)		16 (30.8)			
- Obesidad III, n (%)	36 (67.9)	15 (28.3)		5 (9.6)			
Perímetro cadera (cm), mediana (RIQ)	136.0 (126.0-146.2)	125.0 (113.7-135.0)	<0.001	114.0 (106.0-125.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Perímetro cintura (cm), mediana (RIQ)	131.5 (123.0-143.7)	109.0 (104.5-118.5)	<0.001	103.0 (96.0-115.0)	<0.001	<0.001	<0.001

Análisis estadístico: en las variables continuas test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Test de chi-cuadrado en el caso de variables categóricas. Abreviaturas: cm, centímetros; IMC, Índice de Masa Corporal; kg/m², kilogramos por metro al cuadrado; RIQ, rango intercuartílico.

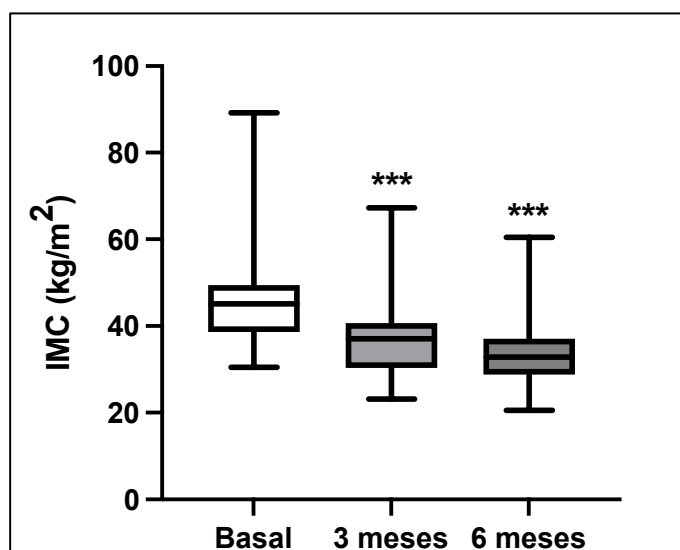


Figura 16. IMC (mediana $\pm$ RIQ) en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

2. CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

En primer lugar, se realizó un análisis de las funciones cognitivas y motoras previo y tras la cirugía mediante una batería de test psicométricos (Tabla 10). Posteriormente, se compararon los resultados de los test psicométricos de la población control seleccionada (Tabla 11) con los resultados de nuestra población antes y después de la cirugía (Tabla 12).

2.1. Funciones cognitivas

La mediana de puntuación del PHES basal en los pacientes fue de 0 (RIQ -1;1). A los 6 meses de la cirugía se observó un leve ascenso estadísticamente significativo de la puntuación con una mediana de 0 (RIQ 0-1) ($p = 0.007$) (Figura 17). Únicamente un paciente (2%) presentó una puntuación ≤ -4 previo a la cirugía.

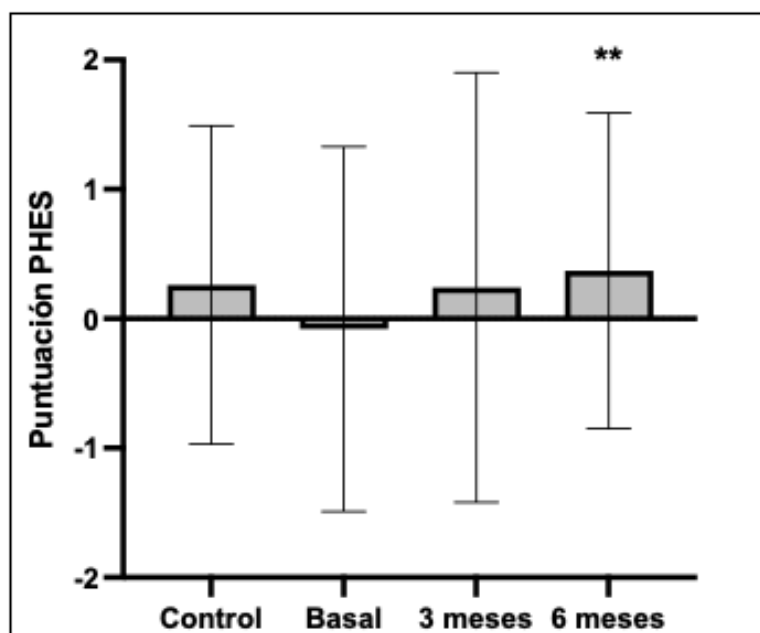


Figura 17. Puntuación del test PHES (media y DS) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

El Test PHES es un conjunto de 5 subtest.

El TSD evaluó la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. La media de aciertos basal fue de 43, que ascendió de forma significativa a los 3 meses (47 aciertos; $p < 0.001$) y a los 6 meses de la cirugía (49 aciertos; $p < 0.001$) (Tabla 10).

El TCN-A evaluó la velocidad de procesamiento y la atención. La mediana de segundos basal fue de 29, con una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses (27 segundos; $p = 0.020$) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (26 segundos; $p < 0.001$) (Tabla 10).

De forma similar ocurrió con el TCN-B que también evaluó la velocidad de procesamiento y la atención. La mediana de segundos basal fue de 74, con una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses (63 segundos; $p = 0.004$) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (68 segundos; $p < 0.001$) (Tabla 10).

La coordinación visuoespacial se evaluó con el TPS y el TLQ. Ninguno de ellos presentó una mejoría significativa a los 3 meses de la cirugía (basal: 57 y 92 segundos respectivamente vs 3 meses: 57 y 85 segundos respectivamente). El TLQ sí mostró una mejoría estadísticamente significativa a los 6 meses de la cirugía (82 segundos; $p=0.004$) (Tabla 10).

Respecto al test PHES en conjunto, se observó que previo a la cirugía el 71% de los pacientes presentó el test alterado comparado con controles, dicho porcentaje se redujo a los 3 y 6 meses de la cirugía (68% y 61%, respectivamente), sin diferencias significativas (Tabla 12, Figura 18). Nuestra cohorte de pacientes presentó una puntuación media basal menor que el grupo control (control: 0.3 vs basal: 0.1). Dicha puntuación media ascendió ligeramente tras la cirugía (3 meses: 0.2 y 6 meses: 0.4).

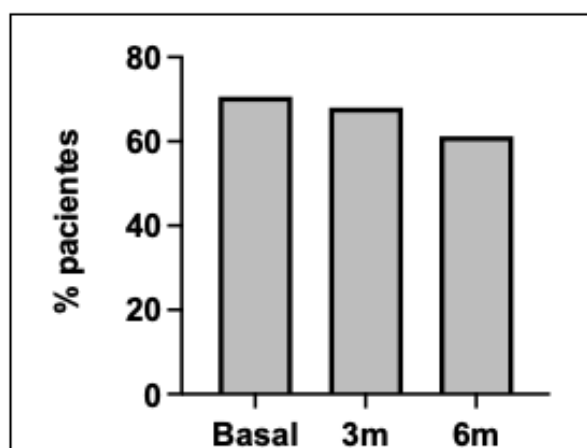


Figura 18. Porcentaje de pacientes con el test PHES alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). * significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

El ANT evaluó la fluidez semántica. La mediana de número de aciertos basal fue de 21 (RIQ 18-25), con un ascenso significativo a los 3 meses (25 aciertos; $p=0.012$) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (25 aciertos; $p<0.001$) (Tabla 10).

La media de aciertos en el ANT fue menor en nuestra cohorte a nivel basal respecto al grupo control (control: 23 aciertos vs basal: 22 aciertos). Dicha media ascendió tras la cirugía (3 meses: 26 aciertos y 6 meses: 26 aciertos) (Figura 19). Previo a la cirugía el 63% de los pacientes presentó el ANT alterado comparado con controles, dicho porcentaje se redujo significativamente a los 3 (36%; $p=0.035$) y 6 meses de la cirugía (35%; $p=0.001$) (Tabla 12, Figura 20).

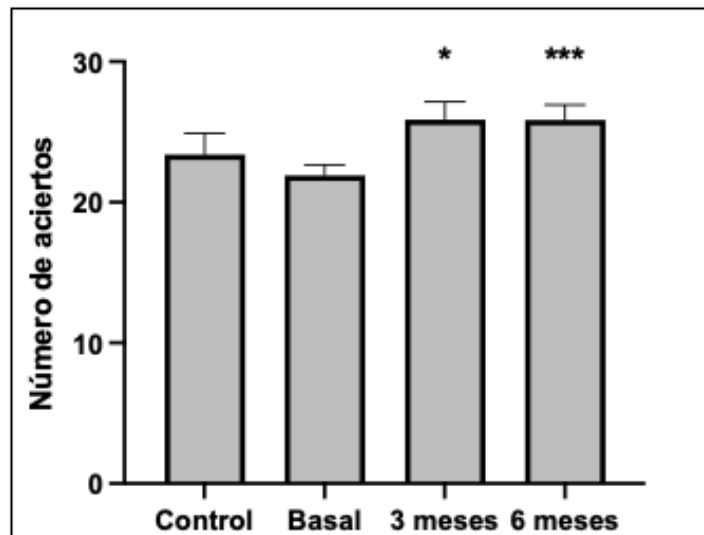


Figura 19. Número de aciertos en el Animal Naming Test (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

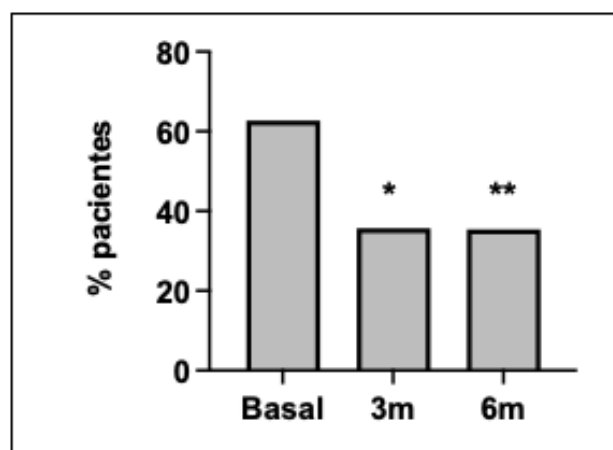


Figura 20. Porcentaje de pacientes con el Animal Naming Test alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

Para evaluar la velocidad del procesamiento mental y la atención selectiva se utilizaron el test de Stroop (Figura 21) y el test de claves oral (Figura 22). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el número de aciertos de colores (tarea neutra) y palabras-colores (tarea incongruente) a los 3 meses de la cirugía (mediana basal: 48 y 44 aciertos respectivamente vs 3 meses: 50 y 48 aciertos respectivamente; $p=0.027$ y $p<0.001$ respectivamente) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (48 aciertos; $p<0.001$, en ambos casos). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de aciertos de palabras (tarea congruente). La media de aciertos y la mediana de puntuación en el test de claves oral también mejoró de forma estadísticamente significativa a los 3 meses (basal: 50 aciertos y 10 puntos respectivamente vs 3 meses: 52 aciertos y 11 puntos respectivamente; $p=0.009$ y $p=0.024$ respectivamente) y a los 6 meses de la cirugía (53 aciertos y 12 puntos respectivamente; $p<0.001$) (Tabla 10).

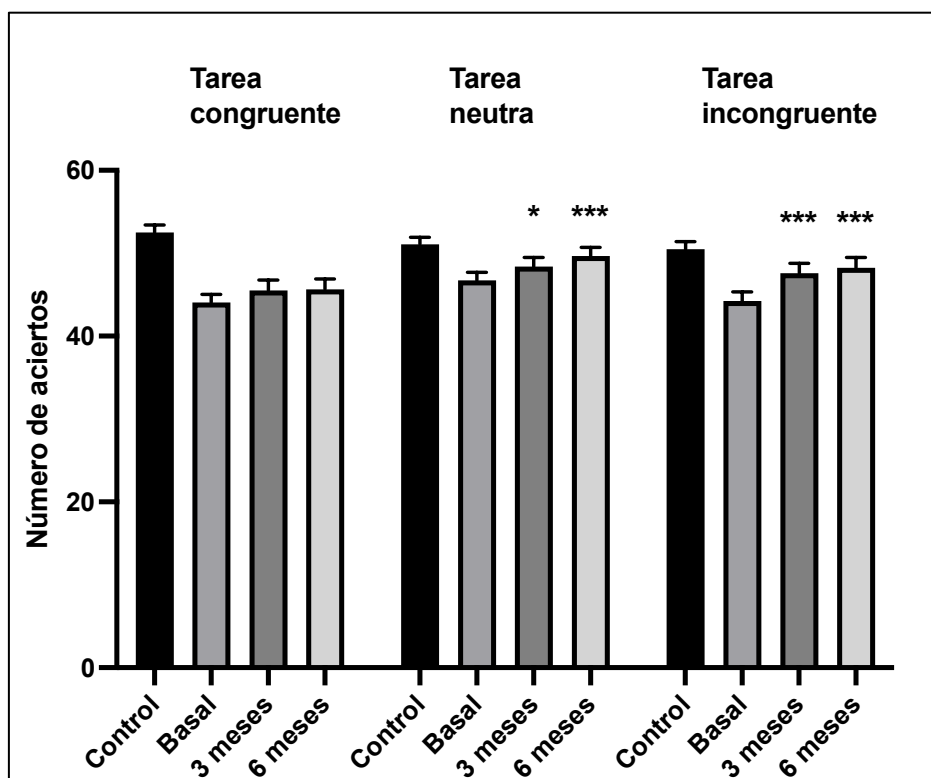


Figura 21. Número de aciertos en el test de Stroop (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

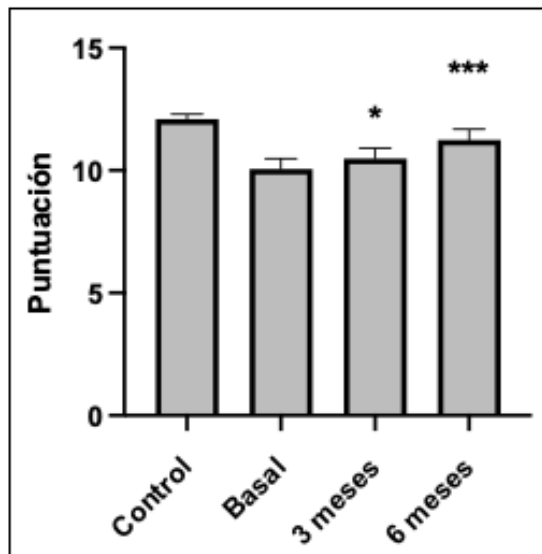


Figura 22. Puntuación en el test de claves oral (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

Previo a la cirugía el 94% de los pacientes presentó el test de Stroop alterado comparado con controles, dicho porcentaje se redujo a los 3 y 6 meses de la cirugía (82% ambos), sin diferencias significativas (Tabla 12, Figura 23). Al evaluar los parámetros del test de Stroop de forma independiente se observó que los pacientes de nuestra cohorte presentaron una media de número de aciertos menor que el grupo control antes y después de la cirugía tanto en la tarea congruente (control: 52 aciertos vs basal: 44 aciertos vs 3 meses: 45 aciertos vs 6 meses: 46 aciertos), la tarea neutra (control: 51 aciertos vs basal: 47 aciertos vs 3 meses: 48 aciertos vs 6 meses: 50 aciertos) y la tarea incongruente (control: 50 aciertos vs basal: 44 aciertos vs 3 meses: 48 aciertos vs 6 meses: 48 aciertos) (Figura 21). Únicamente se observó una mejoría significativa en el porcentaje de pacientes que presentaron la tarea incongruente (palabras-colores) alterada a los 3 y 6 meses de la cirugía (basal: 76% vs 3 meses: 50%; $p = 0.002$ vs 6 meses: 50%; $p < 0.001$), respecto al grupo control (Tabla 12).

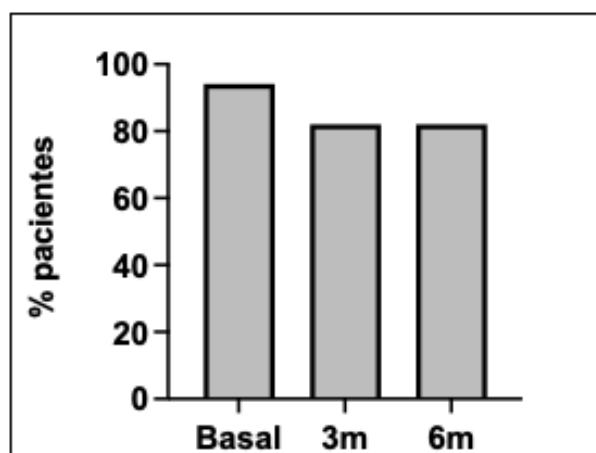


Figura 23. Porcentaje de pacientes con el test de Stroop alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

Previo a la cirugía el 74% de los pacientes presentó el test de claves oral alterado comparado con controles, dicho porcentaje se redujo a los 3 meses (70%), sin diferencias significativas, y a los 6 meses de la cirugía (48%; $p = 0.004$) (Tabla 12, Figura 24). La puntuación media del test de claves oral también resultó inferior en nuestra cohorte de pacientes antes y después de la cirugía, comparado con el grupo control (control: 12 vs basal: 10 vs 3 meses: 10 vs 6 meses: 11) (Figura 22).

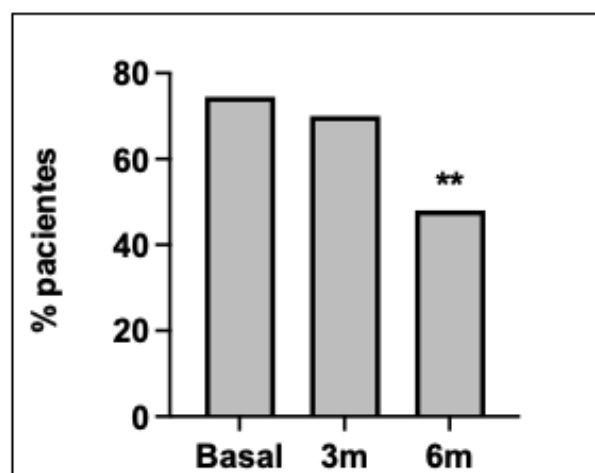


Figura 24. Porcentaje de pacientes con el test de claves oral alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

Para evaluar la atención sostenida se utilizó el test d2 (Figura 25). Se observó un aumento estadísticamente significativo en el total de respuestas y el total de aciertos a los 3 meses de la cirugía (basal: 369 respuestas y 131 aciertos respectivamente vs 3 meses: 379 respuestas y 149 aciertos respectivamente; $p=0.005$ y $p<0.001$ respectivamente). Dicha mejoría se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (408 respuestas y 153 aciertos respectivamente; $p=0.001$ y $p<0.001$ respectivamente). Al analizar el número de errores por omisión o por comisión también se observó una mejoría a los 3 meses, sin significación estadística (basal: 17 y 2 errores respectivamente vs 3 meses: 13 y 1 error respectivamente). A los 6 meses de la cirugía sí se observó una mejoría estadísticamente significativa (13 y 1 error respectivamente, $p=0.001$ y $p=0.007$ respectivamente). Tanto la efectividad como la concentración también mejoraron de forma estadísticamente significativa a los 3 y 6 meses de la cirugía (basal: 321 y 115 respectivamente vs 3 meses: 358 y 144 respectivamente vs 6 meses: 386 y 153 respectivamente; $p<0.001$) (Tabla 10).

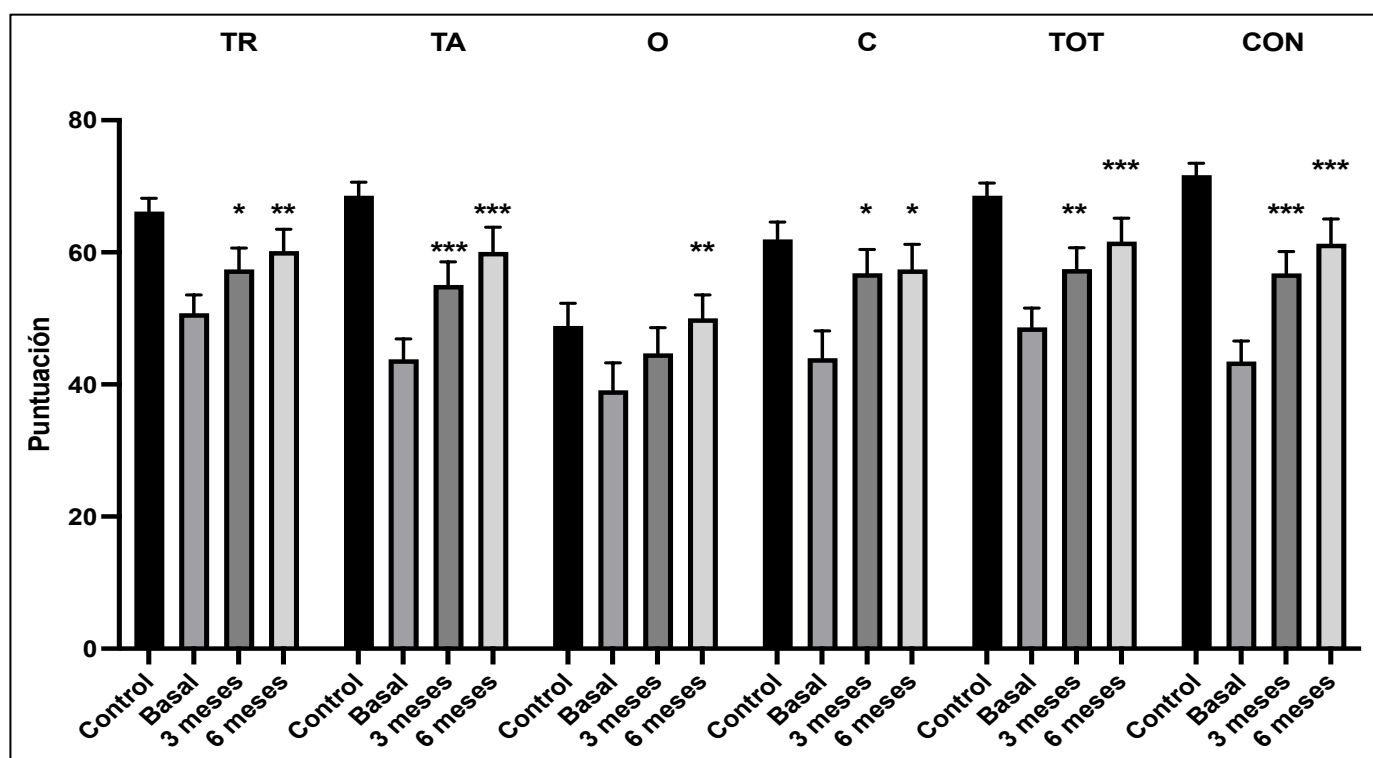


Figura 25. Puntuación percentil en el test d2 (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$). Abreviaturas: TR: total de respuestas; TA: total de aciertos; O: omisiones; C: comisiones; TOT: efectividad total de la prueba; CON: índice de concentración.

De forma global, al considerar el test d2 alterado si alguno de los seis parámetros resultó alterado respecto controles, previo a la cirugía el 91% de los pacientes presentó el test d2 alterado comparado con controles, dicho porcentaje se redujo a los 3 meses de la cirugía (89%) y ascendió de nuevo a los 6 meses de la cirugía (92%), sin diferencias significativas (Tabla 12, Figura 26). Al evaluar los parámetros del test d2 de forma independiente nuestra cohorte presentó niveles medios inferiores antes y después de la cirugía, respecto al grupo control, en el total de respuestas (control: 66 vs basal: 51 vs 3 meses: 57 vs 6 meses: 60), el total de aciertos (control: 69 vs basal: 44 vs 3 meses: 55 vs 6 meses: 60), la efectividad (control: 69 vs basal: 49 vs 3 meses: 57 vs 6 meses: 62) y la concentración (control: 72 vs basal: 43 vs 3 meses: 57 vs 6 meses: 61). Sin embargo, también se observaron unos niveles inferiores, respecto al grupo control, en las omisiones (control: 49 vs basal: 39 vs 3 meses: 45 vs 6 meses: 50) y las comisiones (control: 62 vs basal: 44 vs 3 meses: 57 vs 6 meses: 57). Se observó una mejoría significativa en el porcentaje de pacientes con alteración en el total de respuestas (basal: 76% vs 6 meses: 56%; $p=0.013$), el total de aciertos (basal: 82% vs 6 meses: 64%; $p=0.004$), la efectividad (basal: 78% vs 6 meses: 62%; $p=0.008$) y la concentración (basal: 84% vs 6 meses: 62%; $p=0.002$). Sin embargo, se observó un empeoramiento tras la cirugía en relación al porcentaje de pacientes con las omisiones (basal: 31% vs 6 meses: 52%; $p=0.006$) y las comisiones (basal: 27% vs 6 meses: 48%; $p=0.031$) alteradas respecto al grupo control (Tabla 12).

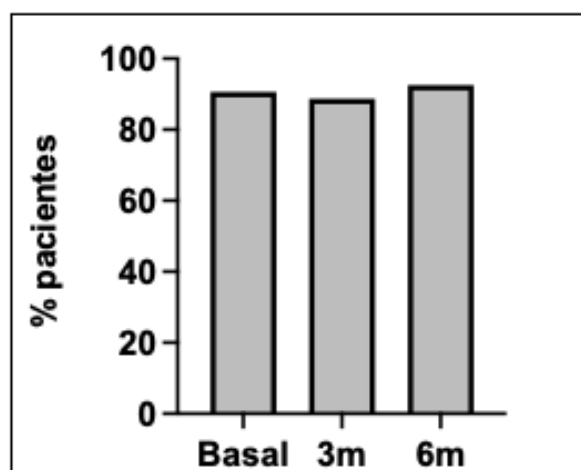


Figura 26. Porcentaje de pacientes con el test d2 alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

2.2. Funciones motoras

Se realizaron los test de coordinación bimanual y visomotora para evaluar la función motora de los pacientes (Figura 27). En ambos test, los pacientes necesitaron un tiempo significativamente menor a los 3 meses de la cirugía (mediana basal: 2.1 y 2.2 minutos respectivamente vs 3 meses: 2.0 y 2.2 minutos respectivamente; $p<0.001$ y $p=0.001$ respectivamente). Dicha mejoría se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (mediana 1.9 y 2.1 minutos respectivamente; $p<0.001$ y 0.003 respectivamente) (Tabla 10).

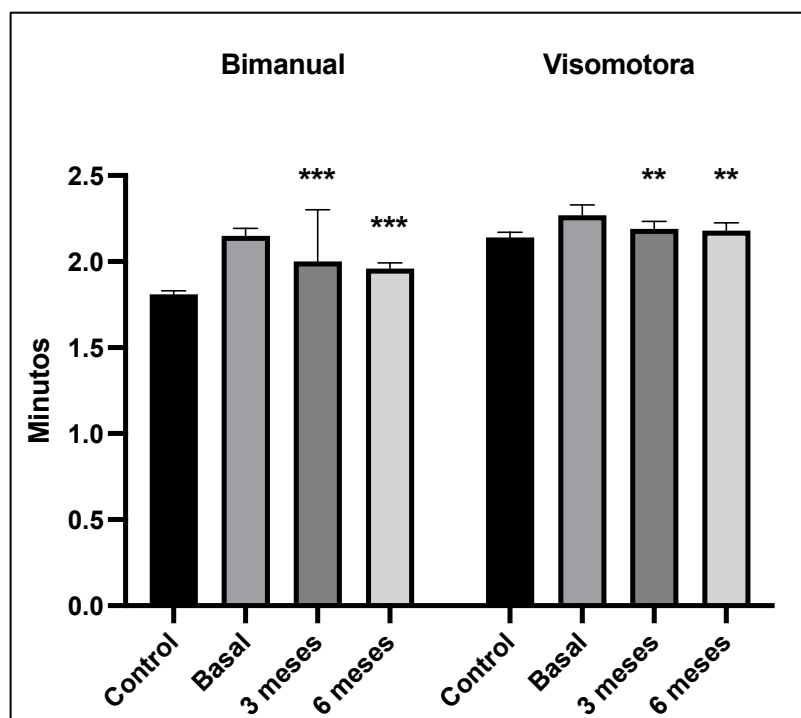


Figura 27. Tiempo en minutos en los test de coordinación bimanual y visomotora (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

Previo a la cirugía el 88% de los pacientes presentó el test de coordinación bimanual alterado comparado con controles, dicho porcentaje se redujo a los 3 meses (78%), sin diferencias significativas, y a los 6 meses de la cirugía (65%; $p=0.001$) (Tabla 12, Figura 28). De forma análoga, el 55% de los pacientes presentó el test de

coordinación visomotora alterado previo a la cirugía comparado con controles. Dicho porcentaje se redujo a los 3 y 6 meses (54% y 44%), sin observarse diferencias significativas (Tabla 12, Figura 29). Respecto al grupo control, a nivel basal nuestra cohorte de pacientes requirió más tiempo para la realización de los test de coordinación bimanual (media control: 1.8 minutos vs basal: 2.1 minutos vs 3 meses: 2.0 minutos vs 6 meses: 2.0 minutos) y visomotora (media control: 2.1 minutos vs basal: 2.2 minutos vs 3 meses: 2.2 minutos vs 6 meses: 2.2 minutos) (Figura 27).

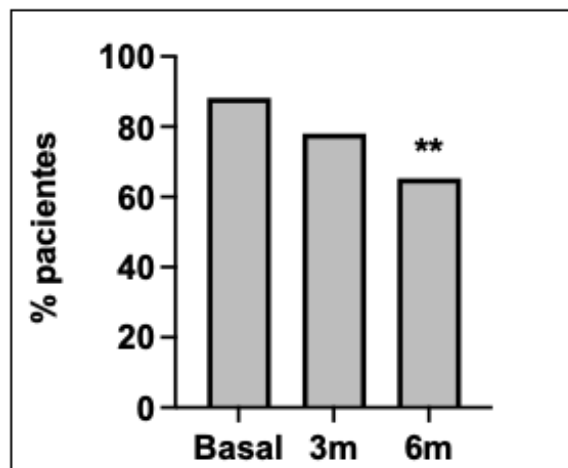


Figura 28. Porcentaje de pacientes con el test de coordinación bimanual alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

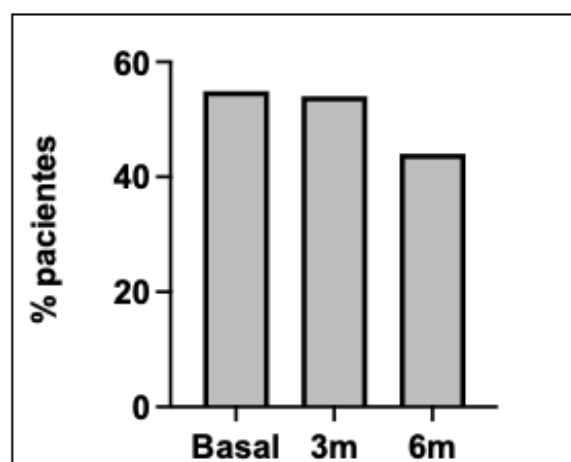


Figura 29. Porcentaje de pacientes con el test de coordinación visomotora alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

Tabla 10. Resultados de los test psicométricos en los pacientes antes de la cirugía (basal) y después de 3 y 6 meses.

Variable		Basal n = 51	3 meses n = 50	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 50	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)
Test PHES	PHES	0 (-1;1)	0 (-1;1)	0.072	0 (0-1)	0.007	0.509
	Test símbolos (número de aciertos)	43 (11)	47 (13)	<0.001	49 (12)	<0.001	0.040
	TCN A (segundos)	29.0 (23.0-34.2)	27.0 (21.5-32.5)	0.020	26.0 (21.5-30.5)	<0.001	0.092
	TCN B (segundos)	74.0 (56.0-107.5)	63.0 (50.0-91.5)	0.004	68.0 (51.5-91.0)	<0.001	0.270
	Test serie puntos (segundos)	57.0 (50.0-70.2)	57.0 (50.0-68.0)	0.706	57.0 (47.5-66.5)	0.248	0.591
	Test línea quebrada (segundos)	92.5 (77.7-101.2)	85.0 (71.5-99.5)	0.130	82.0 (71.0-96.5)	0.004	0.323
Animal Naming Test (número de aciertos)		21 (18-25)	25 (20-30)	0.012	25 (22-30)	<0.001	0.222
Test de STROOP	Palabras, P (número de aciertos)	46 (39-50)	46 (40-50)	0.217	46 (40-50)	0.089	0.321
	Colores, C (número de aciertos)	48 (42-50)	50 (42-53)	0.027	48 (44-56)	<0.001	0.046
	Palabras – colores, PC (número de aciertos)	44 (40-49)	48 (41-52)	<0.001	48 (40-54)	<0.001	0.071
Test de claves oral	Aciertos	50 (10)	52 (10)	0.009	53 (12)	<0.001	0.060
	Puntuación	10 (8-12)	11 (9-12)	0.024	12 (10-13)	<0.001	0.014
Test d2	Total respuestas, TR	369 (307-422)	379 (319-501)	0.005	408 (330-487)	0.001	0.082
	Total aciertos, TA	131 (36)	149 (46)	<0.001	153 (49)	<0.001	0.007
	Omissiones, O	17 (9-43)	13 (8-27)	0.215	13 (7-21)	0.001	0.042
	Comisiones, C	2 (0-5)	1 (0-2)	0.078	1 (0-2)	0.007	0.672
	Efectividad, TOT	321 (289-404)	358 (295-478)	<0.001	386 (309-462)	<0.001	0.007
	Concentración, CON	115 (96-146)	144 (114-175)	<0.001	153 (113-186)	<0.001	0.020
Coordinación bimanual (minutos)		2.1 (1.9-2.3)	2.0 (1.8-2.1)	<0.001	1.9 (1.8-2.1)	<0.001	0.017
Coordinación visomotora (minutos)		2.2 (2.0-2.5)	2.2 (2.0-2.3)	0.001	2.1 (2.0-2.3)	0.003	0.604

Los datos se expresan como mediana (RIQ), en todos los parámetros, con la excepción del número de aciertos en el Test símbolos del PHES y Total aciertos (TA) del test de claves oral y el test d2, que se expresan como media (DS). Análisis estadístico: test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Abreviaturas: C, número de errores por comisión; DS, desviación estándar; O, número de errores por omisión; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; RIQ, rango intercuartílico; TCN, test de conexión numérica.

Tabla 11. Resultados de los test psicométricos en el grupo control.

Test	Control (n=107)	IC95
PHES	0.3 (1.2)	0.0-0.5
Animal Naming Test (número de aciertos)	23.4 (1.5)	22.6-24.2
Test de Stroop		
Palabras, P (número de aciertos)	52.5 (0.9)	50.8-54.2
Colores, C (número de aciertos)	51.1 (0.8)	49.5-52.7
Palabras – colores, PC (número de aciertos)	50.5 (0.9)	48.8-52.2
Test de claves oral (puntuación)	12.1 (0.2)	11.7-12.5
Test d2		
Total respuestas, TR	66.2 (2.0)	63.1-69.3
Total aciertos, TA	68.6 (2.0)	65.5-71.7
Omisiones, O	48.9 (3.4)	43.5-54.3
Comisiones, C	62.0 (2.6)	57.9-66.1
Efectividad, TOT	68.6 (1.9)	65.5-71.7
Concentración, CON	71.7 (1.8)	68.9-74.5
Test de coordinación bimanual (minutos)	1.8 (0.0)	1.8-1.8
Test de coordinación visomotora (minutos)	2.1 (0.0)	2.1-2.2

Los valores se expresan como media (EEM), excepto para el PHES que se expresa como media (DS). Los parámetros d2 se expresan como percentiles. Abreviaturas: : C, número de errores por comisión; DS, desviación estándar; EEM, error estándar de la media; IC95, intervalo de confianza del 95%; O, número de errores por omisión; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

Tabla 12. Resultados de los test psicométricos, comparativa respecto al grupo control.

Variable (valores alterados respecto controles)	Basal n = 51	3 meses n = 50	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 50	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p-valor global
PHES, n (%)	36 (70.6)	34 (68.0)	0.687	30 (61.2)	0.180	0.219	0.140
Animal Naming Test, n (%)	32 (62.7)	15 (35.7)	0.035	17(35.4)	0.001	0.388	0.014
Test de Stroop, n (%). Algún parámetro alterado.	48 (94.1)	41 (82.0)	0.063	41 (82.0)	0.063	1.000	0.171
Palabras, n (%)	43 (84.3)	38 (76.0)	0.453	39 (78.0)	0.727	1.000	-
Colores, n (%)	32 (62.7)	24 (48.0)	0.065	25 (50.0)	0.109	1.000	-
Palabras-Colores, n (%)	39 (76.5)	25 (50.0)	0.002	25 (50.0)	<0.001	1.000	-
Test de claves oral, n (%)	38 (74.5)	35 (70.0)	0.453	24 (48.0)	0.004	0.006	0.063
Test d2, n (%). Algún parámetro alterado.	48 (90.6)	47 (88.7)	1.000	49 (92.5)	0.625	1.000	-
Total de respuestas, n (%)	39 (76.5)	31 (63.3)	0.180	28 (56.0)	0.013	0.125	-
Total de aciertos, n (%)	42 (82.4)	35 (71.4)	0.125	32 (64.0)	0.004	0.063	-
Omisiones, n (%)	16 (31.4)	23 (46.9)	0.065	26 (52.0)	0.006	0.754	-
Comisiones, n (%)	14 (27.5)	21 (42.9)	0.238	24 (48.0)	0.031	0.503	-
Efectividad, n (%)	40 (78.4)	35 (71.4)	0.625	31 (62.0)	0.008	0.031	-
Concentración, n (%)	43 (84.3)	35 (71.4)	0.063	31 (62.0)	0.002	0.031	-
Coordinación bimanual, n (%)	45 (88.2)	39 (78.0)	0.180	32 (65.3)	0.001	0.031	0.004
Coordinación visomotora, n (%)	28 (54.9)	27 (54.0)	0.774	22 (44.0)	0.180	0.180	0.291

Los valores de los porcentajes se expresan como porcentaje de pacientes con el test alterado con respecto al grupo control. Los parámetros del test d2 se expresan como percentiles. Análisis estadístico: test de McNemar. Abreviaturas: PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

3. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

En la Tabla 13 se observa el análisis realizado en relación al cuestionario de salud SF-12. Se llevó a cabo dos tipos de análisis.

En primer lugar, se tuvo en cuenta cada una de las preguntas de forma independiente y en su forma dicotómica. De tal manera, previo a la cirugía el 74% de los pacientes consideraban su salud general (pregunta 1) como regular o mala. Dicho porcentaje se redujo de forma significativa hasta el 37% a los 3 meses ($p<0.001$) y al 33% a los 6 meses ($p<0.001$) (Tabla 13).

En relación a la función física (preguntas 2 y 3), el 37% refirió mucha limitación para hacer esfuerzos moderados y el 53% para subir varios pisos por las escaleras. Dichos porcentajes se redujeron significativamente tras la cirugía, a los 3 meses: 10% ($p=0.002$) y 16% ($p<0.001$) y a los 6 meses: 12% ($p=0.004$) y 14% ($p<0.001$), respectivamente (Tabla 13).

Asimismo, tanto el rol físico (preguntas 4 y 5) como el rol emocional (preguntas 6 y 7) y el dolor corporal (pregunta 8) mejoraron significativamente tras la cirugía. Previo a la cirugía el 74% de los pacientes refería realizar menos de lo que hubiera querido hacer y el 59% tuvo que dejar de hacer algunas tareas a causa de su salud física. Ambos porcentajes se redujeron a los 3 meses (49% y 37% respectivamente; $p=0.004$ y $p=0.007$) y a los 6 meses de la cirugía (39% y 29% respectivamente; $p<0.001$ y $p=0.001$). Previo a la cirugía el 55% de los pacientes refería realizar menos de lo que hubiera querido hacer y el 46% tuvo que dejar de hacer algunas tareas a causa de su salud emocional. Ambos porcentajes se redujeron a los 3 meses (31% y 22% respectivamente; $p=0.004$ y $p=0.002$) y a los 6 meses de la cirugía (31% y 29% respectivamente; $p=0.008$ y $p=0.180$). El 40% de los pacientes refirieron que el dolor les había dificultado bastante o mucho su trabajo habitual, dicho porcentaje se redujo significativamente tanto a los 3 meses (23%; $p=0.022$) como a los 6 meses de la cirugía (18%; $p=0.013$) (Tabla 13).

En relación a la salud mental (preguntas 9 y 11), el 25% de los pacientes nunca o sólo alguna vez se sintió calmado y tranquilo y el 12% se sintió siempre o casi siempre desanimado y triste. Ambos porcentajes se redujeron a los 3 meses de la cirugía (16% y 6% respectivamente) pero sin observar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.180$ y $p=0.508$, respectivamente). Sí se observó un descenso significativo a los 6 meses de la cirugía en la pregunta 9 (8%; $p=0.039$). El 41% nunca o sólo alguna vez tuvo mucha energía (pregunta 10), dicho porcentaje se redujo de forma significativa a los 3 meses (22%; $p=0.006$) y 6 meses de la cirugía (16%; $p=0.002$) (Tabla 13).

Por último, al valorar la función social (pregunta 12), el 18% expresó que su salud física o emocional le había dificultado sus actividades sociales siempre o casi siempre. Tras la cirugía dicho porcentaje se redujo al 8% a los 3 meses y aumentó al 12% a los 6 meses, sin diferencias significativas ($p=0.125$ y $p=0.508$ respectivamente) (Tabla 13).

En segundo lugar, mediante el software PROCoRE se obtuvieron los componentes sumarios físico (CSF) y mental (CSM) como puntuaciones cuantitativas (Figura 30). En relación al CSF se observó un aumento estadísticamente significativo a los 3 y 6 meses de la cirugía (mediana basal: 33.2 vs 3 meses: 46.9 vs 6 meses: 52.2; $p<0.001$). Al tener en cuenta el CSM se observó un aumento estadísticamente significativo a los 3 meses de la cirugía (mediana basal: 42.9 vs 3 meses: 54.0; $p=0.009$), que se mantuvo a los 6 meses, sin observarse diferencias significativas (mediana 54.4; $p=0.099$) (Tabla 13).

Se realizó también un análisis de las puntuaciones de CSF y CSM dicotomizadas teniendo en cuenta un valor normal cuando CSF o CSM ≥ 50 y un valor alterado si CSF o CSM < 50 , según lo descrito previamente en la literatura (226). De esta manera, 42 pacientes (84%) presentaron un CSF alterado previo a la cirugía. Dicho valor se redujo de forma estadísticamente significativa a los 3 meses ($n=27$; 53%; $p=0.001$) y 6 meses ($n=20$; 40%; $p<0.001$). Por otra parte, 29 pacientes (58%) presentaron un CSM alterado previo a la cirugía. Dicho valor se redujo de forma estadísticamente significativa a los 3 meses ($n=20$; 39%; $p=0.012$) y 6 meses ($n=17$; 35%; $p=0.007$) (Tabla 13).

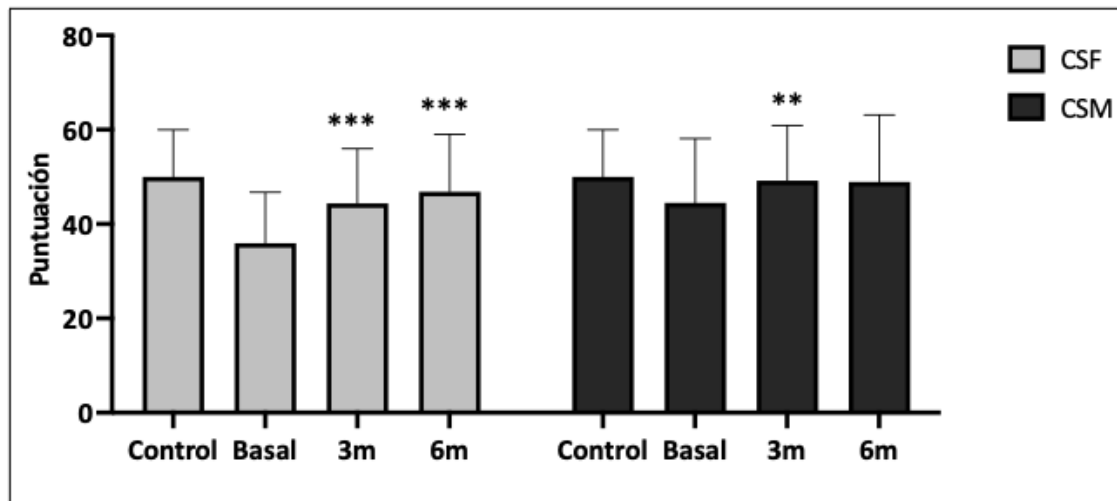


Figura 30. Puntuación del cuestionario SF12 (media y DS) en la población control (media del CSF y CSM=50, según lo descrito en la literatura (226)) y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$). Abreviaturas: CSF: componente sumario físico, CSM: componente sumario mental.

Por último, se llevó a cabo un análisis de correlación entre las diferentes medidas antropométricas (IMC, EIMCP y PTP) y las puntuaciones CSF y CSM. En dicho análisis no se observó ninguna correlación estadísticamente significativa.

Tabla 13. Resultados de las variables del cuestionario de calidad de vida SF-12 de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Dominio	Variable	Basal n =51	3 meses n = 51	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 51	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p-valor global
Salud general	1. En general, usted diría que su salud es regular o mala, n (%)	38 (74.5)	19 (37.3)	<0.001	17 (33.3)	<0.001	1.000	0.018
Función física	2. Su salud le limita mucho para hacer esfuerzos moderados, n (%)	19 (37.3)	5 (9.8)	0.002	6 (11.8)	0.004	1.000	0.016
	3. Su salud le limita mucho para subir varios pisos por la escalera, n (%)	27 (52.9)	8 (15.7)	<0.001	7 (13.7)	<0.001	1.000	0.009
Rol físico	4. Durante las últimas 4 semanas, hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física, n (%)	38 (74.5)	25 (49.0)	0.004	20 (39.2)	<0.001	0.549	0.002

Rol emocional	5. Durante las últimas 4 semanas, tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física, n (%)	30 (58.8)	19 (37.3)	0.007	15 (29.4)	0.001	0.549	0.006
	6. Durante las últimas 4 semanas, hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional, n (%)	28 (54.9)	16 (31.4)	0.004	16 (31.4)	0.008	1.000	0.010
	7. Durante las últimas 4 semanas, no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional, n (%)	23 (46.0)	11 (21.6)	0.002	15 (29.4)	0.180	0.219	0.018
Dolor corporal	8. Durante las últimas 4 semanas, el dolor ha dificultado su trabajo habitual bastante/mucho, n (%)	20 (40.0)	12 (23.5)	0.022	9 (17.6)	0.013	0.289	0.033
Salud mental	9. Durante las últimas 4 semanas, sólo alguna vez/nunca se sintió calmado y tranquilo, n (%)	13 (25.4)	8 (15.7)	0.180	4 (7.8)	0.039	0.289	0.142
Vitalidad	10. Durante las últimas 4 semanas, sólo alguna vez/nunca tuvo mucha energía, n (%)	21 (41.2)	11 (21.6)	0.006	8 (15.7)	0.002	0.549	0.013
Salud mental	11. Durante las últimas 4 semanas, siempre/casi siempre se sintió desanimado y triste, n (%)	6 (11.8)	3 (5.9)	0.508	4 (7.8)	0.727	1.000	0.536
Función social	12. Durante las últimas 4 semanas, siempre/casi siempre la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales, n (%)	9 (17.6)	4 (7.8)	0.125	6 (11.8)	0.508	1.000	0.425
Componente sumario físico (CSF) , mediana (RIQ)		33.2 (27.1-43.9)	46.9 (35.3-53.6)	<0.001	52.2 (37.4-56.4)	<0.001	0.042	<0.001
CSF < 50, n (%)		42 (84.0)	27 (52.9)	0.001	20 (40.0)	<0.001	0.180	-
Componente sumario mental (CSM) , mediana (RIQ)		42.9 (31.3-57.7)	54.0 (42.5-59.0)	0.009	54.4 (34.9-59.3)	0.099	0.726	0.437
CSM < 50, n (%)		29 (58.0)	20 (39.2)	0.012	17 (34.7)	0.007	0.727	-

Análisis estadístico: en las variables continuas test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Test de McNemar en el caso de variables categóricas dicotómicas. Abreviaturas: CSF, Componente sumario físico; CSM, Componente sumario mental; RIQ, rango intercuartílico.

3.1. Impacto de las alteraciones neurológicas en la calidad de vida

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los factores, basados en los parámetros cognitivos, que eran predictores de una mejor calidad de vida tras la cirugía. Se observó que una puntuación más elevada en el test d2 (puntuación TOT y CON) a nivel basal se asoció con un menor riesgo de presentar el CSM alterado ($CSM < 50$) a los 6 meses de la cirugía (OR 0.9; IC95 0.9-1.0; $p=0.039$ y OR 1.0; IC95 0.9-1.0; $p=0.041$). Al realizar un análisis en ambos subgrupos de pacientes según si presentaban el CSM alterado a los 6 meses o no, se observó que tanto la puntuación TOT (mediana 45 vs 40; $p=0.098$) como la puntuación CON (mediana 50 vs 32.5; $p=0.037$) fueron más elevadas en el grupo de pacientes con el test normal.

4. ESTUDIO DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

En la Tabla 14 se observa el análisis realizado del cuestionario AUDIT que evaluó el consumo, la dependencia y los problemas derivados del alcohol.

En el estudio basal previo a la cirugía la puntuación mediana del AUDIT fue de 1 (RIQ 0-2). Dicha puntuación se redujo de forma estadísticamente significativa a los 3 y 6 meses de la cirugía (mediana 0; RIQ 0-1; $p<0.001$ y $p=0.001$ respectivamente) (Tabla 14).

Un 36% ($n=17$) de los pacientes no consumían nada de alcohol (AUDIT=0) antes de la cirugía, dicho porcentaje aumentó de forma estadísticamente significativa a los 3 meses (67%; $n=32$; $p=0.001$) y 6 meses de la cirugía (71%; $n=34$; $p=0.001$) (Tabla 14).

Del mismo modo, previo a la cirugía, un 6% ($n=3$) de los pacientes presentó un consumo de alcohol perjudicial (AUDIT ≥ 8). Dicho porcentaje se redujo a los 3 (0%; $n=0$) y 6 meses de la cirugía (2%; $n=1$) (Tabla 14).

Se realizó un análisis de regresión entre el porcentaje de pacientes con un consumo perjudicial de alcohol (AUDIT ≥ 8) y el porcentaje de EIMPC/PTP a los 6 meses de la cirugía, sin observar diferencias significativas ($p=0.992$ y $p=0.988$, respectivamente).

Tabla 14. Resultados del test AUDIT de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable	Basal n =53	3 meses n = 53	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 52	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p-valor global
AUDIT, mediana (RIQ)	1 (0-2)	0 (0-1)	<0.001	0 (0-1)	0.001	0.661	0.004
AUDIT = 0, n (%)	17 (36.2)	32 (66.7)	0.001	34 (70.8)	0.001	0.727	-
AUDIT ≥ 8, n (%)	3 (6.4)	0 (0.0)	-	1 (2.1)	0.068	-	-

Análisis estadístico: en las variables continuas test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Test de McNemar en el caso de variables categóricas dicotómicas. Abreviaturas: RIQ, rango intercuartílico.

4.1. Impacto del consumo de alcohol en las alteraciones neurológicas

Se observó una correlación negativa entre la puntuación del AUDIT y la puntuación del PHES a los 3 meses de la cirugía ($r= -0.337$; $p=0.024$); de manera que a mayor puntuación de AUDIT relacionada con un mayor consumo de alcohol, los pacientes presentaban una peor ejecución en el PHES. No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes entre la puntuación del AUDIT y los diferentes test psicométricos alterados respecto controles, ni antes ni después de la cirugía.

5. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES INMUNITARIAS – INFLAMATORIAS Y EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

5.1. Parámetros de inflamación periférica

En la Tabla 15 se muestra el análisis de los parámetros de inflamación periférica incluidos en nuestro estudio: IL-18, CX3CL1, TGF β , IL-22, IL-6 y CCL20.

A los 3 meses de la cirugía se observó que los niveles de CX3CL1, IL-6 y CCL20 aumentaron significativamente respecto a los valores basales (basal: 896.2, 3.7 y 6.8 pg/mL vs 3 meses: 1069.4, 4.1 y 10.9 pg/mL; $p=0.021$, $p=0.035$ y $p<0.001$, respectivamente). Los niveles de CX3CL1 y CCL20 también se mantuvieron elevados a los 6 meses de la cirugía respecto a los niveles basales (1086.9 y 9.5 pg/mL; $p=0.003$ y $p=0.038$, respectivamente) (Tabla 15).

Por otra parte, los niveles de IL-18 y TGF β se redujeron de forma estadísticamente significativa a los 3 meses de la cirugía (basal: 166.4 y 5604.4 pg/mL vs 3 meses: 141.6 y 4578.9 pg/mL; $p=0.036$ y $p=0.039$, respectivamente). Dicho descenso se mantuvo también a los 6 meses de la cirugía respecto al nivel basal (137.6 y 4686.0 pg/mL; $p=0.001$ y $p=0.038$, respectivamente). Los niveles de IL-22 presentaron un descenso estadísticamente significativo a los 6 meses de la cirugía (basal: 65.0 pg/mL vs 6 meses: 45.9 pg/mL; $p=0.007$) (Tabla 15).

Respecto a los niveles medianos en la población control, a nivel basal los pacientes de nuestra cohorte presentaron unos niveles más elevados de IL-18 (166.4 vs control: 75.4 pg/mL; $p=0.006$), IL-22 (65.0 vs control: 58.2 pg/mL; $p=0.149$), IL-6 (3.7 vs control: 1.4 pg/mL; $p<0.001$) y CCL20 (6.8 vs control: 6.4 pg/mL; $p=0.345$). Por otra parte, a nivel basal los pacientes de nuestra cohorte presentaron unos niveles medianos más bajos de CX3CL1 (896.2 vs control: 940.6 pg/mL; $p=0.908$) y unos niveles medios más bajos de TGF β (5604.4 vs control: 5631.9 pg/mL; $p=0.962$), sin diferencias significativas. A los 6 meses de la cirugía, los pacientes de nuestra cohorte, respecto a los valores controles, siguieron presentando unos niveles elevados de IL-18 (137.6 vs control: 75.4

pg/mL; $p=0.073$), IL-6 (3.5 vs control: 1.4 pg/mL; $p<0.001$) y CCL20 (9.5 vs control: 6.4 pg/mL; $p=0.026$) mientras que los niveles de IL-22 se redujeron respecto al valor control (45.9 vs control: 58.2 pg/mL; $p=0.942$). Por otra parte, a los 6 meses de la cirugía, los pacientes de nuestra cohorte presentaron unos niveles más bajos de TGF β (4686.0 vs control: 5631.9 pg/mL; $p=0.079$) mientras que los niveles de CX3CL1 aumentaron por encima del valor control (1086.9 vs control: 940.6 pg/mL; $p=0.125$), sin diferencias significativas (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados de los parámetros de inflamación periférica basales, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable (pg/mL)	Control n= 33	Basal n =53	3 meses n = 53	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 52	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p-valor global
IL-18	75.4 (32.8-190.9)	166.4 (87.0-283.9)**	141.6 (62.7-234.7)*	0.036	137.6 (72.1-239.6)	0.001	0.515	0.715
CX3CL1	940.6 (584.5-1483.4)	896.2 (681.0-1334.9)	1069.4 (705.5-1590.3)	0.021	1086.9 (769.8-1674.1)	0.003	0.885	0.477
TGFβ	5631.9 (2353.0)	5604.4 (2613.7)	4578.9 (2443.7)	0.039	4686.0 (2320.4)	0.038	0.772	0.859
IL-22	58.2 (23.0-93.9)	65.0 (36.2-103.8)	57.9 (30.5-80.9)	0.258	45.9 (31.9-61.3)	0.007	0.003	0.142
IL-6	1.4 (0.9-1.8)	3.7 (2.2-5.9)***	4.1 (2.4-8.6)***	0.035	3.5 (2.2-7.2)***	0.534	0.128	0.555
CCL20	6.4 (3.0-10.7)	6.8 (4.5-15.3)	10.9 (5.6-18.6)*	<0.001	9.5 (5.8-18.1)*	0.038	0.424	0.118

Los datos se expresan como mediana (RIQ), excepto para TGF β , que se expresa como media (DS). Análisis estadístico: test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Abreviaturas: DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; pg/mL, picogramos por mililitro. *significación estadística vs grupo control (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

5.2. Impacto de las alteraciones inmunitarias-inflamatorias en las alteraciones neurológicas

En el análisis de regresión logística se observó que los niveles elevados de IL-6 basales se asociaron con un ANT alterado respecto controles a los 3 meses de la cirugía (OR 1.6; IC95 1.1-2.4; $p=0.017$). Al realizar un análisis en ambos subgrupos de pacientes según si presentaban el ANT alterado a los 3 meses o no, se observó que tanto a nivel basal (mediana 2.7 pg/mL vs 5.2 pg/mL; $p=0.223$) como a los 3 meses (mediana 4.1 pg/mL vs 6.2 pg/mL; $p=0.002$) los niveles de IL-6 eran más altos en el grupo de pacientes con el test alterado (Figura 31).

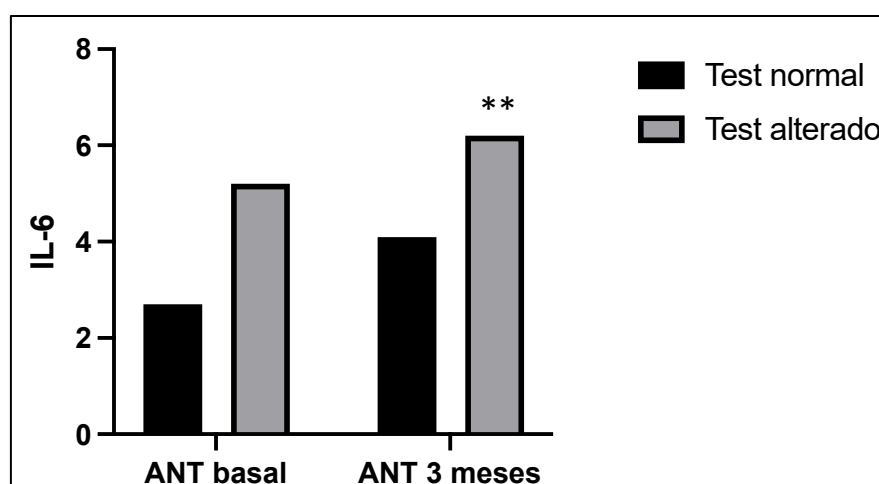


Figura 31. Mediana de IL-6 en función del ANT normal o alterado a nivel basal y a los 3 meses de la cirugía. *significación estadística vs test normal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$). Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test.

Por otra parte, los niveles altos de TGF β basales se asociaron con un menor riesgo de presentar un test PHES alterado respecto controles a los 6 meses de la cirugía (OR 1.0; IC95 1.0-1.0; $p=0.038$). Al realizar el análisis en ambos subgrupos de pacientes según si presentaban el PHES alterado a los 6 meses o no, se observó que a nivel basal (media 5484.7 pg/mL vs 6217.6 pg/mL) los niveles de TGF β eran más bajos en el grupo de pacientes con el test alterado. Sin embargo, los niveles de TGF β basales se asociaron a

un mayor riesgo de presentar un test de Stroop alterado respecto controles a los 6 meses de la cirugía (OR 1.0; IC95 1.0-1.0; $p=0.042$). Al realizar el análisis en ambos subgrupos de pacientes según si presentaban el test de Stroop alterado a los 6 meses o no, se observó que a nivel basal (media 4934 pg/mL vs 5873 pg/mL; $p=0.332$) los niveles de TGF β eran más bajos en el grupo de pacientes con el test normal. No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de las diferentes IL y los diferentes test psicométricos alterados respecto controles, ni antes ni después de la cirugía.

En el análisis de correlación (Tabla 16) se observó una correlación negativa entre los niveles de IL-22 basales y la puntuación del test de Stroop a los 6 meses, en concreto la tarea neutra y la tarea incongruente ($r=-0.438$; $p=0.002$ y $r=-0.330$; $p=0.020$) (Figura 32) así como entre los niveles de IL-6 basales y la puntuación del PHES pre-cirugía ($r=-0.300$; $p=0.036$), la puntuación del PHES a los 3 meses ($r=-0.284$; $p=0.048$), el ANT a los 3 meses ($r=-0.328$; $p=0.036$) (Figura 33), el ANT a los 6 meses ($r=-0.336$; $p=0.021$) y el test de Stroop a los 3 meses, en concreto la tarea congruente ($r=-0.318$; $p=0.026$). También se observó una correlación positiva entre los niveles de CX3CL1 basales y la puntuación del test d2 pre-cirugía, en concreto TOT y CON, ($r=0.291$; $p=0.043$ y $r=0.339$; $p=0.017$, respectivamente) así como entre los niveles de IL-22 basales y la puntuación del test d2 a los 3 meses, en concreto la TR ($r=0.286$; $p=0.049$). No se observaron otras correlaciones entre los niveles de IL basales y las puntuaciones de los diferentes test psicométricos, ni antes ni después de la cirugía.

Tabla 16. Análisis entre las variables cuantitativas de inflamación periférica a nivel basal y las puntuaciones de los test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable		r	p-valor
Puntuación test psicométrico a nivel BASAL			
PHES	IL-6	-0.300	0.036
Test d2 (TOT)	CX3CL1	0.291	0.043
Test d2 (CON)		0.339	0.017
Puntuación test psicométrico a los 3 MESES			
PHES	IL-6	-0.284	0.048
ANT		-0.328	0.036
Test de Stroop (tarea congruente)		-0.318	0.026
Test d2 (TR)	IL-22	0.286	0.049
Puntuación test psicométrico a los 6 MESES			
ANT	IL-6	-0.336	0.021
Test de Stroop (tarea neutra)	IL-22	-0.438	0.002
Test de Stroop (tarea incongruente)		-0.330	0.020

Análisis estadístico: correlación bivariada. Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test; r, coeficiente de correlación (Spearman); TR: total de respuestas; TOT: efectividad total en la prueba; CON: índice de concentración.

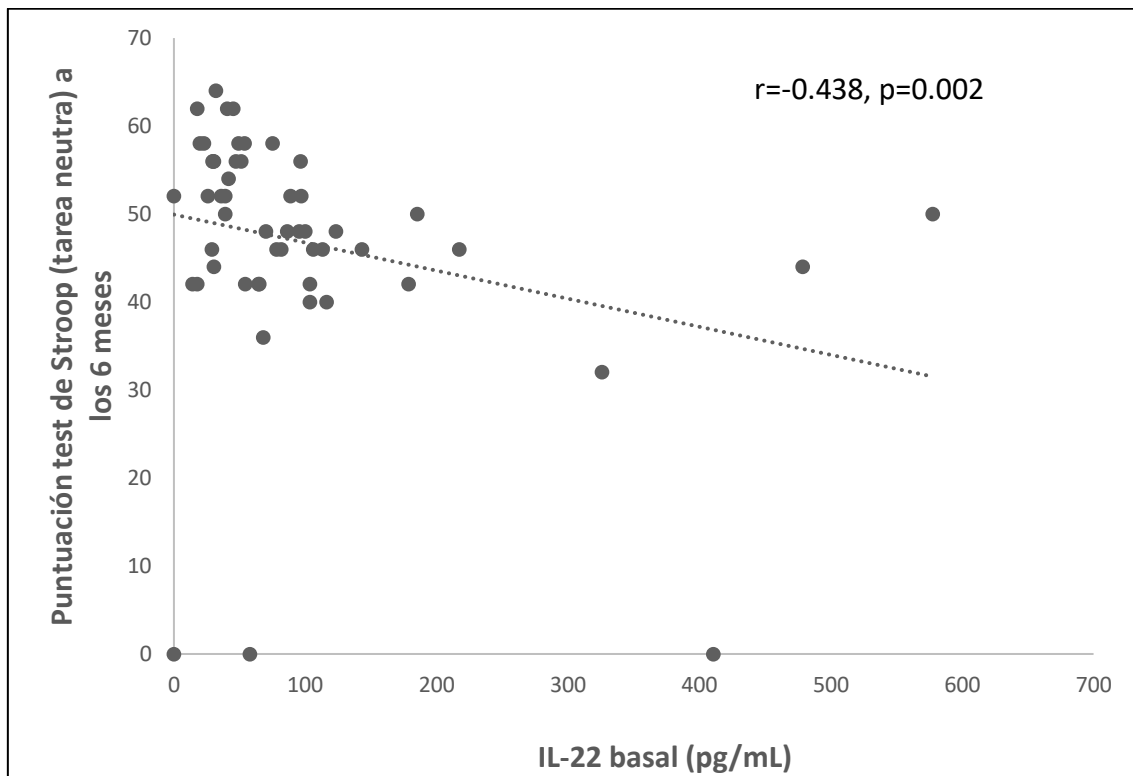


Figura 32. Correlación entre la IL-22 basal y la puntuación del test de Stroop (tarea neutra) a los 6 meses.

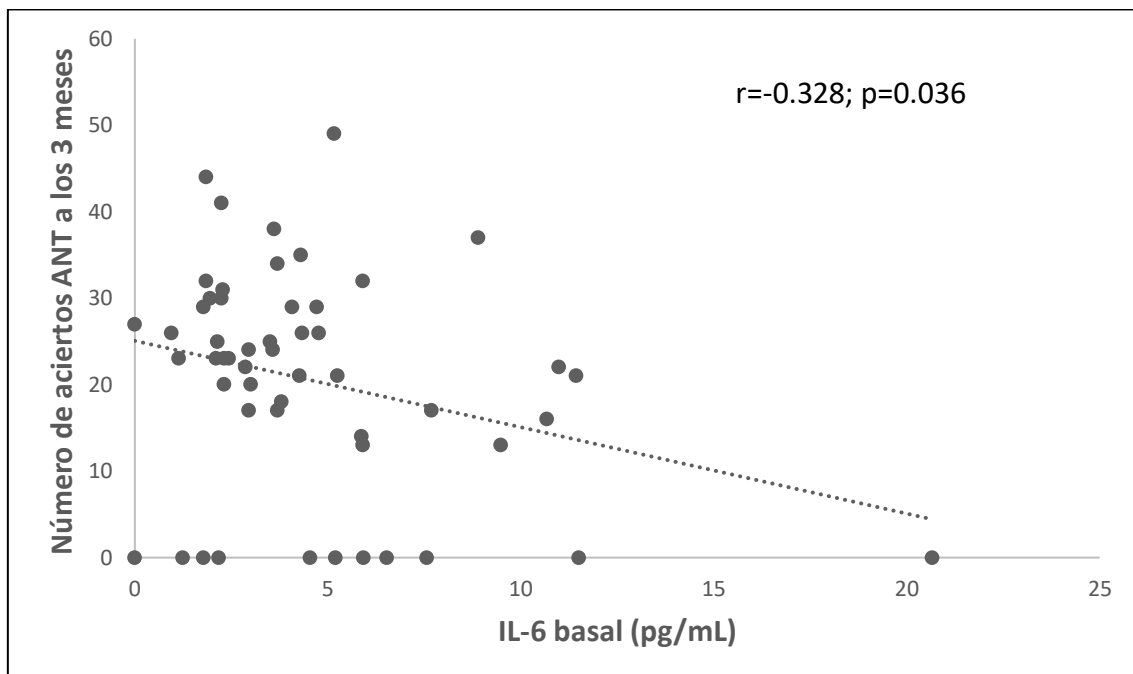


Figura 33. Correlación entre la IL-6 basal y la puntuación del ANT (número de aciertos) a los 3 meses. Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test.

6. ESTUDIO DEL DAÑO HEPÁTICO

Según los criterios de Delphi (17) y la guía de la EASL 2024 (18) el 89% (n = 47) de los pacientes fueron diagnosticados de EHmet previo a la cirugía bariátrica, evaluando la presencia de esteatosis en la ecografía o en el análisis histológico. Si consideramos también la presencia de esteatosis en la elastografía ($CAP \geq 268$ dB/m) la prevalencia de EHmet ascendió al 94% (n=50).

La prevalencia de EHmet previa a la cirugía, considerando la presencia de esteatosis únicamente en la elastografía ($CAP \geq 268$ dB/m) y un factor de riesgo metabólico (39, 70), fue del 80% (n=40). Dicho valor se redujo al 47.2% (n=25) a los 3 meses y al 33.3% (n=17) a los 6 meses, observando únicamente un descenso estadísticamente significativo de los 3 a los 6 meses de la cirugía ($p < 0.001$).

6.1. Estudio anatomopatológico

Teniendo en cuenta únicamente criterios histológicos, la mediana del porcentaje de esteatosis de las muestras incluidas (n=50, del total de 59 pacientes que firmaron el consentimiento informado) fue del 3% (RIQ 1-20), presentando 19 pacientes esteatosis grado 1 (38%), 6 pacientes esteatosis grado 2 (12%) y 1 paciente esteatosis grado 3 (2%). El 52% presentó microesteatosis (n=26). La balonización estaba presente en el 20% (n=10), la inflamación lobular en el 58% (n=29) y la inflamación portal en el 42% (n=21) de los pacientes. Si se considera esteatohepatitis metabólica la presencia de esteatosis $\geq 5\%$ y balonización, un 20% (n=10) de los pacientes serían incluidos. Por otra parte, si se considera esteatohepatitis metabólica la presencia de esteatosis $\geq 5\%$ e inflamación lobular, se incluiría a un 42% (n=21) de los pacientes. Según el NAS el 14% (n=7) tenía esteatohepatitis metabólica probable y el 2% (n=1) esteatohepatitis metabólica definitiva. La mediana de NAS fue de 1 (RIQ 0-3). La mediana de METAVIR score y Fibrosis score fue de 0 (RIQ 0-1). En concreto, ningún paciente presentó una fibrosis avanzada en la Fibrosis score NASH-CRN (F3-F4) ni en la Fibrosis score ISHAK (5-6). Las características histológicas se recogen en la Tabla 17.

Tabla 17. Características histológicas (n=50).

Características histológicas		n = 50
Tamaño muestra (cm), mediana (IQR)		1 (0.9-1.3)
Porcentaje de esteatosis, mediana (RIQ)		3 (1-20)
Esteatosis (0-3), n (%)	Grado 3	1 (2)
	Grado 2	6 (12)
	Grado 1	19 (38)
	Grado 0	24 (48)
Microesteatosis (0-1), n (%)	Grado 1	26 (52)
	Grado 0	24 (48)
Balonización (0-2), n (%)	Grado 2	0 (0)
	Grado 1	10 (20)
	Grado 0	40 (80)
Inflamación lobular (0-2), n (%)	Grado 2	2 (4)
	Grado 1	27 (54)
	Grado 0	21 (42)
Inflamación portal (0-1), n (%)	Grado 1	21 (42)
	Grado 0	29 (58)
Batts Ludwig inflamación (0-4), n (%)	Grado 4	0 (0)
	Grado 3	2 (4)
	Grado 2	3 (6)
	Grado 1	18 (36)
	Grado 0	27 (54)
METAVIR inflamación (A0-A3), mediana (RIQ)		0 (0-1)
NAS (0-8), mediana (RIQ)		1 (0-3)
Esteatohepatitis metabólica definitiva (NAS ≥ 5), n (%)		1 (2)
Esteatohepatitis metabólica probable (NAS > 3), n (%)		7 (14)
Esteatohepatitis metabólica si balonización (esteatosis ≥5% + balonización), n (%)		10 (20)
Esteatohepatitis metabólica si inflamación lobular (esteatosis ≥5% + inflamación lobular), n (%)		21 (42)
Fibrosis score NASH-CRN (0-4), mediana (RIQ)		0 (0-1)
Fibrosis score ISHAK (0-6), mediana (RIQ)		0 (0-0)

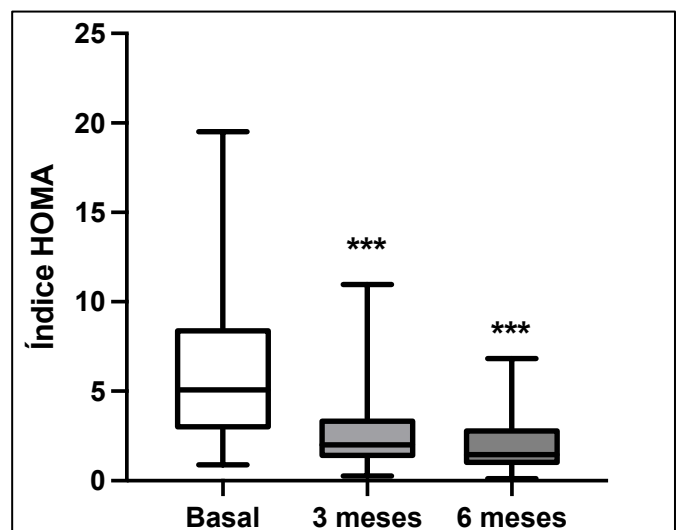
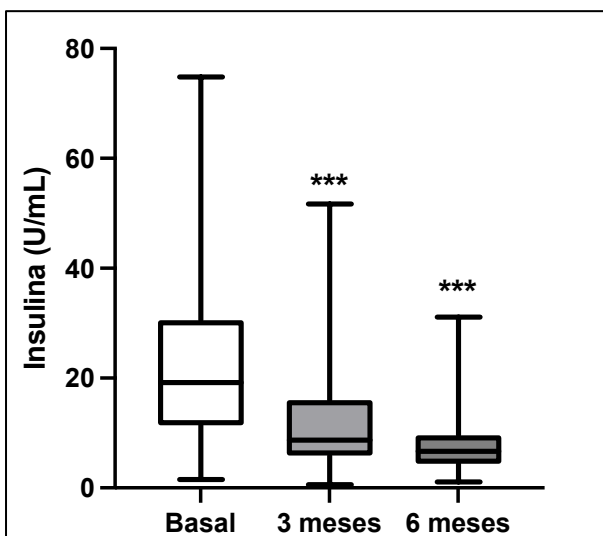
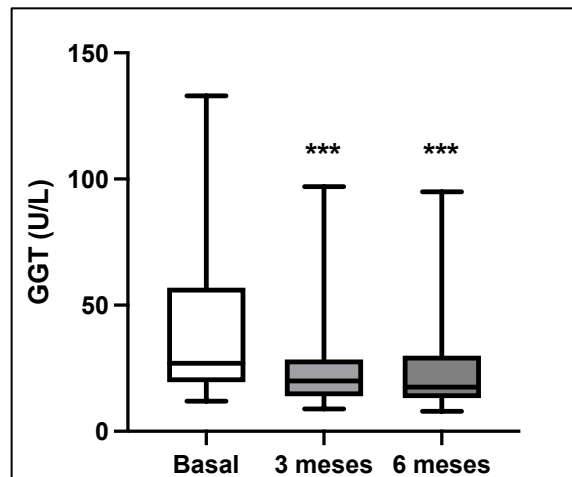
Abreviaturas: DS, desviación estándar; METAVIR, Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis; NAS, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score; NASH CRN, Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network; RIQ, rango intercuartílico.

6.2. Estudio de parámetros clínico-analíticos y evolución tras la cirugía bariátrica

En relación con los parámetros bioquímicos (Tabla 18, Figura 34), la mediana de GGT disminuyó significativamente 3 y 6 meses después de la cirugía (basal: 27.0 U/L vs 3 meses: 20.0 U/L vs 6 meses: 17.5 U/L; $p<0.001$), mientras que los niveles de GOT, GPT y albúmina no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni a los 3 ni a los 6 meses del procedimiento. Por otra parte, se observó un ligero aumento significativo en la mediana de bilirrubina (basal: 0.6 U/L vs 3 meses: 0.7 U/L; $p<0.001$), en la mediana de fosfatasa alcalina (basal: 86.0 U/L vs 6 meses: 89.5 U/L; $p=0.005$) y en la mediana de INR (basal: 1.0 vs 3 meses: 1.0; $p<0.001$). Al mismo tiempo, el índice APRI se mantuvo sin cambios a los 3 y 6 meses de la cirugía mientras que el índice FIB-4 presentó un ligero aumento (basal: 0.8 vs 3 meses: 0.9; $p=0.045$ vs 6 meses: 0.9; $p=0.003$). No se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes por encima de los puntos de corte de los índices serológicos (índice APRI >1 , índice FIB-4 ≥ 1.3 e índice FIB-4 >2.67).

A nivel metabólico, se observó una marcada disminución estadísticamente significativa en las medianas de insulina e índice HOMA a los 3 y 6 meses de la cirugía (basal 19.2 U/mL y 5.1 vs 3 meses: 8.7 U/mL y 2 vs 6 meses: 6.7 U/mL y 1.4, respectivamente; $p<0.001$). La mediana de glucemia y HbA1c se redujo significativamente 3 y 6 meses después del procedimiento bariátrico (basal 100.0 mg/dL y 5.8% vs 3 meses: 87.0 mg/dL y 5.4% vs 6 meses: 84.0 mg/dL y 5.3%, respectivamente; $p<0.001$) así como la mediana de triglicéridos (basal: 100.0 mg/dL vs 3 meses: 89.0 mg/dL vs 6 meses: 79.5 mg/dL; $p<0.001$). El porcentaje de pacientes que presentó unos niveles de HbA1c $\geq 6.5\%$ se redujo de un 30 a un 11% a los 3 meses de la cirugía ($p=0.002$), el porcentaje de pacientes con un índice de HOMA ≥ 2.5 del 83% al 44% a los 3 meses ($p<0.001$) así como el porcentaje de pacientes con unos niveles de triglicéridos > 150 mg/dL del 30 al 11% a los 3 meses de la cirugía ($p=0.006$). Los niveles medianos de colesterol total y LDL disminuyeron tras la cirugía pero sin ser estadísticamente significativos (basal: 171.0 y 109.0 mg/dL vs 3 meses: 166.0 y 110.0 mg/dL vs 6 meses: 164.0 y 99.5 mg/dL, respectivamente; $p>0.050$). Previo a la cirugía, el porcentaje de pacientes con niveles patológicos de colesterol total (>200 mg/dL) y LDL (>110 mg/dL)

fue de 19 y 47% respectivamente, sin diferencias significativas tras la cirugía (3 meses: 21 y 49% vs 6 meses: 15 y 42%, respectivamente; $p>0.050$). Se observó una reducción inicial de los niveles medianos de HDL a los 3 meses (basal: 46.0 mg/dL vs 3 meses: 42.0 mg/dL; $p=0.043$) que posteriormente aumentaron de forma significativa a los 6 meses (basal: 46.0 mg/dL vs 6 meses: 47.0 mg/dL; $p=0.040$) (Tabla 18, Figura 34).



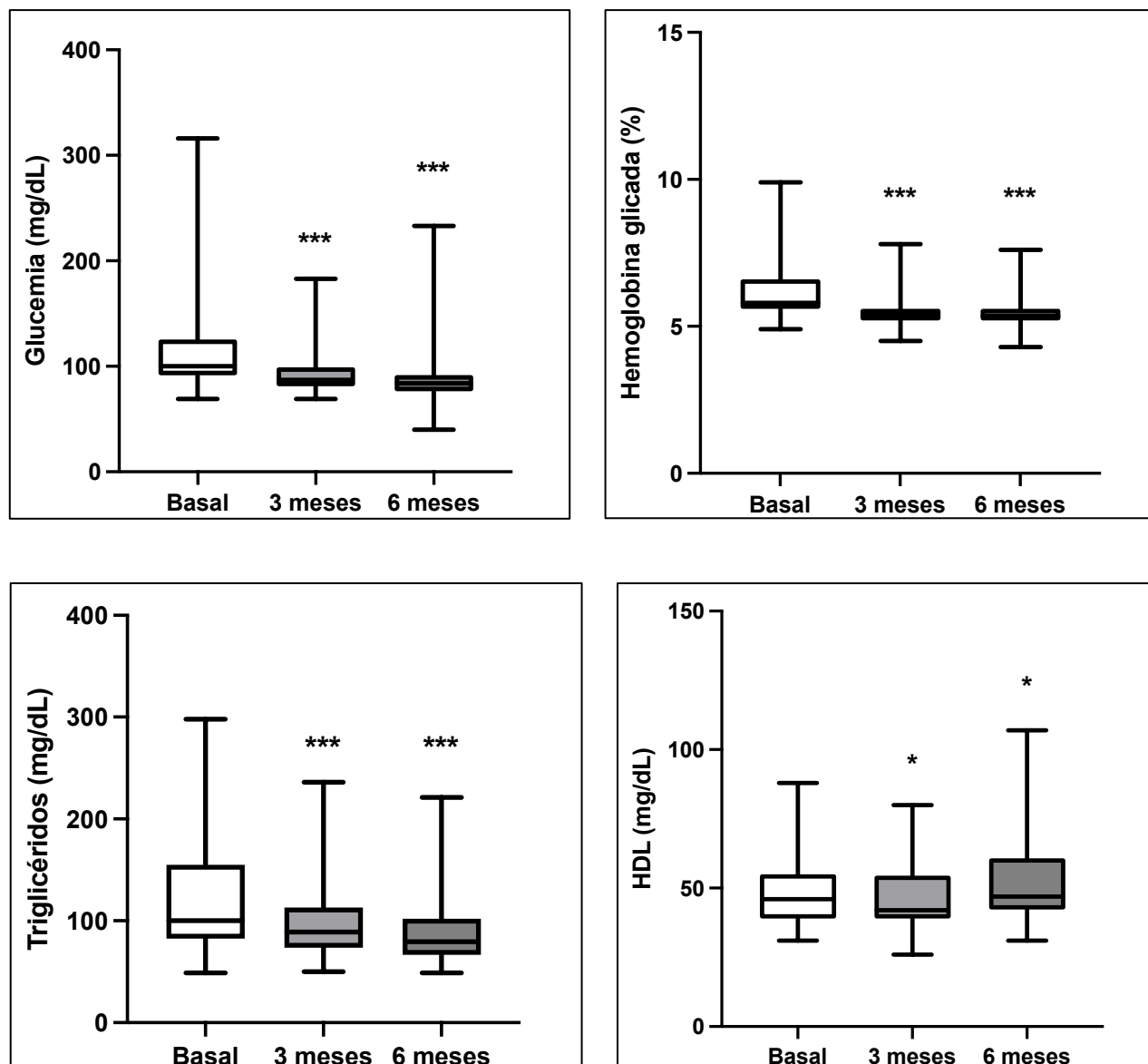


Figura 34. Parámetros analíticos (mediana $\pm$ RIQ) en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

La función renal reflejada mediante el nivel de creatinina sérica mejoró de forma estadísticamente significativa a los 3 y 6 meses de la cirugía (mediana basal: 0.8 mg/dL vs 3 meses: 0.7 mg/dL vs 6 meses: 0.7 mg/dL; $p < 0.001$) (Tabla 18).

En relación con el hemograma, los niveles de neutrófilos y monocitos se redujeron de forma estadísticamente significativa tras la cirugía (mediana basal:

$4.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs 3 meses: $3.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente; $p < 0.001$). Lo mismo ocurrió con los niveles de plaquetas (mediana basal: $273.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs 3 meses: $249.0 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0.037$). La mayor reducción en los niveles de neutrófilos, monocitos y plaquetas se produjo en los primeros 3 meses tras la cirugía. Los niveles de linfocitos disminuyeron tras la cirugía sin observarse diferencias estadísticamente significativas (mediana basal: $2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs 3 meses: $2.1 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0.289$) (Tabla 18).

Los niveles medios de inmunoglobulina G (IgG) se redujeron significativamente tras la cirugía (basal: 1113.7 mg/dL vs 3 meses: 1059.7 mg/dL; $p = 0.002$ vs 6 meses: 1054.5 mg/dL; $p = 0.011$) (Tabla 18).

La mediana de amonio sérico basal fue de $10 \mu\text{mol/L}$ (RIQ 10.0-14.0) y no se observaron diferencias significativas tras la cirugía (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados de las variables analíticas de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable	Basal n =53	3 meses n = 53	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 52	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p- valor global
Glucemia (mg/dL)	100.0 (91.5-125.5)	87.0 (81.0-99.0)	<0.001	84.0 (76.2-91.7)	<0.001	<0.001	0.084
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.7-0.8)	0.7 (0.6-0.8)	<0.001	0.7 (0.6-0.8)	<0.001	0.743	0.018
Colesterol total (mg/dL)	171.0 (145.0-194.0)	166.0 (142.0-184.0)	0.376	164.0 (151.0-187.0)	0.879	0.901	0.258
Colesterol total >200 mg/dL, n (%)	10 (18.9)	11 (20.8)	1.000	8 (15.4)	0.774	0.250	-
LDL (mg/dL)	109.0 (79.5-123.0)	110.0 (87.5-120.5)	0.522	99.5 (85.0-123.2)	0.922	0.339	0.185
LDL >110 mg/dL, n (%)	25 (47.2)	26 (49.1)	1.000	22 (42.3)	0.824	0.344	-
HDL (mg/dL)	46.0 (39.0-55.0)	42.0 (39.0-54.5)	0.043	47.0 (42.2-60.7)	0.040	<0.001	0.021
Triglicéridos (mg/dL)	100.0 (82.5-155)	89.0 (73.5-113.0)	<0.001	79.5 (66.5-102.0)	<0.001	0.037	0.031
Triglicéridos > 150mg/dL, n (%)	16 (30.2)	6 (11.3)	0.006	3 (5.8)	0.001	0.453	-
Bilirrubina (mg/dL)	0.6 (0.5-0.7)	0.7 (0.5-0.8)	<0.001	0.6 (0.5-0.8)	0.007	0.385	0.186
Albúmina (g/dL)	4.2 (4-4.4)	4.2 (3.9-4.4)	0.929	4.1 (4.0-4.4)	0.534	0.705	0.088
GOT (U/L)	23.0 (19.0-28.5)	24.0 (20.0-28.5)	0.731	22.5 (19.2-29.7)	0.467	0.811	0.678
GPT (U/L)	23.0 (17.5-38.0)	23.0 (17.0-35.0)	0.550	22.5 (16.0-32.0)	0.606	0.579	0.173
GGT (U/L)	27.0 (19.5-57.0)	20.0 (14.0-28.5)	<0.001	17.5 (13.2-30.0)	<0.001	0.288	0.008
Fosfatasa alcalina (U/L)	86.0 (75.5-100.0)	88.0 (80.0-106.5)	0.054	89.5 (79.0-111.7)	0.005	0.238	0.092
Linfocitos (x10 ⁹ /μL)	2.2 (1.7-2.5)	2.1 (1.7-2.4)	0.289	2.1 (1.7-2.5)	0.206	0.515	0.864
Neutrófilos (x10 ⁹ /μL)	4.6 (3.7-5.9)	3.7 (3.0-5.1)	<0.001	3.8 (3.0-5.1)	<0.001	0.844	0.025
Monocitos (x10 ⁹ /μL)	0.6 (0.5-0.7)	0.5 (0.4-0.6)	<0.001	0.5 (0.4-0.6)	<0.001	0.656	<0.001
Plaquetas (x10 ⁹ /μL)	273.0 (223.5-321.0)	249.0 (214.0-298.0)	0.037	254.0 (220.0-296.5)	0.037	0.843	0.904
INR	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.1)	<0.001	1.0 (1.0-1.1)	0.003	0.252	0.151
Insulina (U/mL)	19.2 (11.4-30.5)	8.7 (5.9-16)	<0.001	6.7 (4.4-9.6)	<0.001	<0.001	<0.001

Índice HOMA	5.1 (2.9-8.5)	2.0 (1.3-3.5)	<0.001	1.4 (0.9-2.9)	<0.001	<0.001	<0.001
Índice HOMA ≥ 2.5, n (%)	43 (82.7)	22 (44.0)	<0.001	13 (25.5)	<0.001	0.006	-
HbA1c (%)	5.8 (5.6-6.6)	5.4 (5.2-5.6)	<0.001	5.3 (5.2-5.6)	<0.001	0.826	0.001
HabA1c ≥ 6.5%, n (%)	16 (30.2)	6 (11.3)	0.002	8 (15.4)	0.008	0.500	-
IgG (mg/dL)	1113.7 (253.5)	1059.7 (196.8)	0.002	1054.5 (191.0)	0.011	0.885	0.517
Amonio (μmol/L)	10.0 (10.0-14.0)	10.0 (10.0-11.0)	0.463	10.0 (10.0-10.7)	0.212	0.718	0.908
Índice APRI	0.2 (0.2-0.3)	0.2 (0.2-0.3)	0.907	0.2 (0.2-0.3)	0.155	0.642	0.542
Índice APRI >1, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (1.9)	-	-	-
Índice FIB-4	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.2)	0.045	0.9 (0.8-1.2)	0.003	0.524	0.232
Índice FIB-4 ≥ 1.3, n (%)	9 (17.3)	10 (19.2)	1.000	9 (17.3)	1.000	1.000	-
Índice FIB-4 >2.67, n (%)	0 (0.0)	1 (1.9)	-	1 (1.9)	-	1.000	-

Las variables cuantitativas se expresan como mediana (RIQ), excepto la IgG que se expresa como media (DS). Análisis estadístico: en las variables continuas test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Test de McNemar en el caso de variables categóricas dicotómicas. Abreviaturas: APRI, AST to Platelet Ratio Index; DS, desviación estándar; FIB-4, Índice de Fibrosis-4; g/dL, gramos por decilitro; HbA1c, hemoglobina glicada; HOMA, homeostasis model assessment-estimated insulin resistance; IgG, Inmunoglobulina G; mg/dL, miligramos por decilitro; RIQ, rango intercuartílico; U/L, unidades por litro; U/mL, unidades por mililitro; μmol/L, micromol por litro.

6.3. Elastografía hepática y evolución tras la cirugía bariátrica

Previo a la cirugía se realizaron un total de 50 elastografías hepáticas, en 3 pacientes la técnica no resultó válida. Tras la intervención se pudo realizar la elastografía hepática a todos los pacientes. Un paciente no acudió a realizarse la elastografía a los 6 meses.

Según los datos elastográficos (Tabla 19, Figura 35), la mediana de elasticidad de los pacientes previo a la cirugía fue de 6.4 kPa (RIQ 4.4-10.4) y la mediana de esteatosis (CAP) fue de 338 dB/m (RIQ 282-377). Ambos parámetros se redujeron de forma estadísticamente significativa a los 3 meses de la cirugía: 4.8 kPa (RIQ 4.0-6.1) y CAP 262 (RIQ 226-314) respectivamente ($p<0.001$). Esta reducción se mantuvo a los 6 meses de la cirugía: 5 kPa (RIQ 4.1-5.9; $p=0.004$) y CAP 257 dB/m (RIQ 211-287; $p<0.001$).

La presencia de fibrosis avanzada (LSM > 9.6 kPa, F3-F4) previo a la cirugía fue del 26% ($n=13$), valor que se redujo al 4% ($n=2$) de forma significativa a los 3 meses de la cirugía ($p<0.001$) y al 2% ($n=1$) a los 6 meses de la cirugía.

La presencia de esteatosis significativa (CAP ≥ 268 dB/m, S2-S3) previo a la cirugía fue del 80% ($n=40$), valor que se redujo significativamente al 47% ($n=25$) a los 3 meses de la cirugía ($p<0.001$) y al 35% ($n=18$) a los 6 meses de la cirugía ($p<0.001$).

Tabla 19. Resultados de las variables de la elastografía hepática de los pacientes del estudio a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable	Basal n =50	3 meses n = 53	p-valor (basal vs 3 meses)	6 meses n = 52	p-valor (basal vs 6 meses)	p-valor (3 vs 6 meses)	p-valor global
Elasticidad FibroScan® (kPa), mediana (RIQ)	6.4 (4.4-10.4)	4.8 (4.0-6.1)	<0.001	5.0 (4.1-5.9)	0.004	0.318	0.027
- F3-F4 (>9.6 kPa), n (%)	13 (26.0)	2 (3.8)	<0.001	1 (2.0)	-	1.000	-
Esteatosis FibroScan® (CAP; dB/m), mediana (RIQ)	338 (282-377)	262 (226-314)	<0.001	257 (211-287)	<0.001	0.012	<0.001
- S2-S3 (≥ 268 dB/m), n (%)	40 (80.0)	25 (47.2)	<0.001	18 (35.3)	<0.001	0.065	-

Análisis estadístico: en las variables continuas test t emparejado en caso de cumplirse los criterios de normalidad o test U de Mann-Whitney pareado en caso contrario. Test de McNemar en el caso de variables categóricas dicotómicas. Abreviaturas: CAP, parámetro de atenuación controlada; dB/m, decibels por metro; kPa, kilopascales; RIQ, rango intercuartílico.

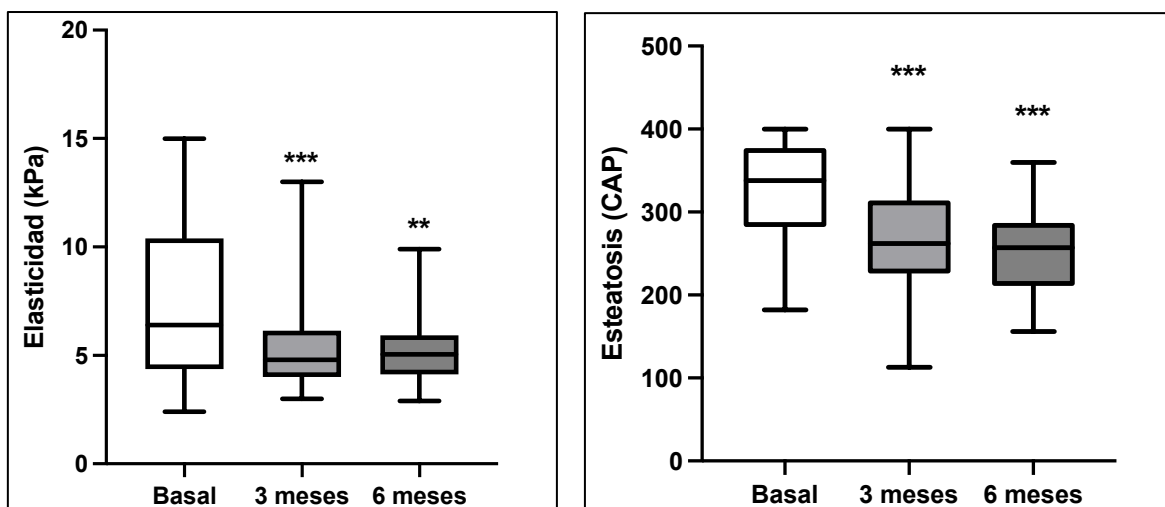


Figura 35. Elasticidad hepática medida en KPa y esteatosis hepática (CAP) medida en dB/m (mediana $\pm$ RIQ) en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía). *significación estadística vs basal (* p <0.050; ** p <0.010; *** p <0.001). Abreviaturas: CAP, Controlled Attenuation Parameter.

6.4. Impacto de los parámetros de daño hepático en las alteraciones neurológicas

Inicialmente se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria entre las diferentes variables y los test psicométricos alterados respecto al grupo control, a nivel basal, y a los 3 y 6 meses de la cirugía (Tabla 20).

En relación con las características histológicas, la presencia de microesteatosis se asoció con un mayor riesgo de presentar un test de coordinación visomotora alterado previo a la cirugía (OR 6.4; IC95 1.7-23.8; p =0.006). De los pacientes con microesteatosis en el análisis histológico el 77.3% (n =17) presentó un test de coordinación visomotora alterado pre-cirugía vs el 22.7% (n =5) con un test de coordinación normal (p =0.004) (Figura 36).

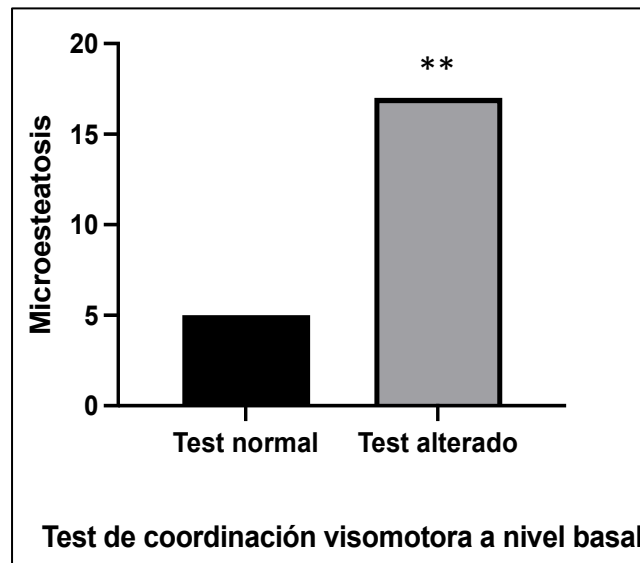


Figura 36. Número de pacientes con microsteatosis en el análisis histológico en función del test de coordinación visomotora alterado o no a nivel basal. *significación estadística vs test normal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

En relación con los parámetros clínicos, la edad se asoció con un mayor riesgo de presentar un test de coordinación visomotora alterado pre-cirugía (OR 1.1; IC95 1.0-1.2; $p = 0.013$), un test de claves oral alterado a los 3 meses de la cirugía (OR 1.1; IC95 1.0-1.3; $p = 0.024$) y un test de coordinación bimanual alterado a los 3 meses de la cirugía (OR 1.1; IC95 1.0-1.2; $p = 0.010$).

El sexo femenino se asoció con un mayor riesgo de presentar un test de Stroop alterado a los 3 meses (OR 12.4; IC95 1.2-124.2; $p = 0.032$). De los pacientes de sexo femenino el 91.2% ($n = 31$) presentó un test de Stroop alterado a los 3 meses vs el 8.8% ($n = 3$) con un test de Stroop normal ($p = 0.022$) (Figura 37). Sin embargo, el sexo masculino se asoció con un mayor riesgo de presentar un test de coordinación visomotora alterado a los 6 meses (OR 7.4; IC95 1.3-41.1; $p = 0.023$). De los pacientes de sexo masculino el 66.7% ($n = 10$) presentó un test de coordinación alterado a los 6 meses vs el 33.3% ($n = 5$) con un test de coordinación normal ($p = 0.035$) (Figura 38).

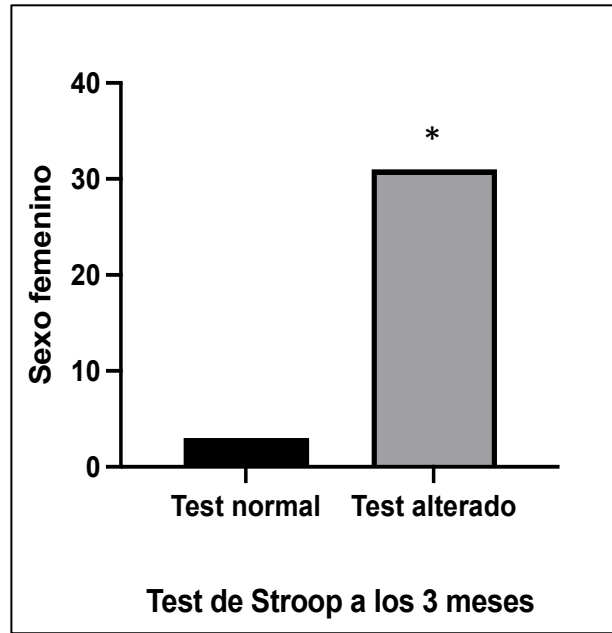


Figura 37. Número de pacientes de sexo femenino en función del test de Stroop alterado o no a los 3 meses de la cirugía. *significación estadística vs test normal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

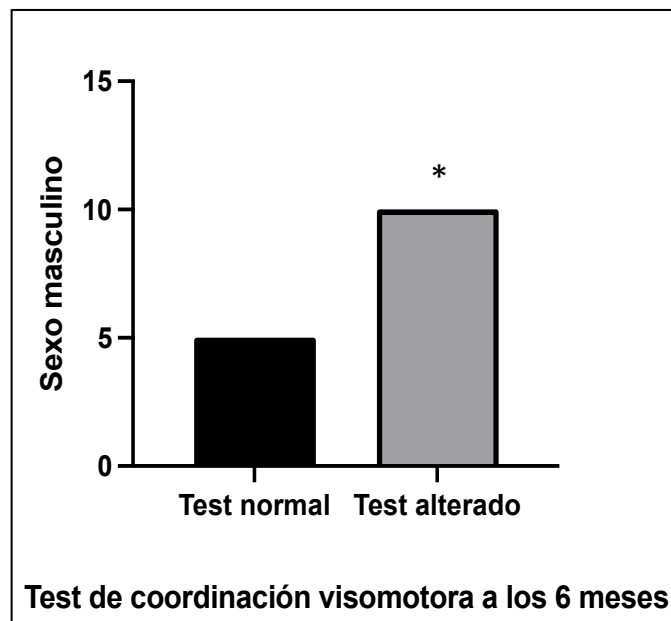


Figura 38. Número de pacientes de sexo masculino en función del test de coordinación visomotora alterado o no a los 6 meses de la cirugía. *significación estadística vs test normal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$).

El tratamiento con betabloqueantes se asoció con un menor riesgo de presentar un ANT alterado pre-cirugía (OR 0.1; IC95 0.0-0.8; $p=0.035$). De los pacientes en tratamiento con betabloqueantes el 83.3% ($n=5$) presentó un ANT normal pre-cirugía vs el 16.7% ($n=1$) con un ANT alterado.

El tratamiento para la DM se asoció con un mayor riesgo de presentar un test de claves oral alterado pre-cirugía (OR 6.1; IC95 1.2-31.4; $p=0.030$) y a los 6 meses (OR 5.9; IC95 1.5-23.0; $p=0.010$) así como un test de coordinación visomotora alterado a los 6 meses (OR 4.1; IC95 1.1-15.6; $p=0.038$). De los pacientes en tratamiento antidiabético el 90.9% ($n=20$) presentó un test de claves oral alterado pre-cirugía y el 76.2% ($n=16$) a los 6 meses vs el 9.1% ($n=2$; $p=0.019$) y el 23.8% ($n=5$; $p=0.001$) con un test de claves oral normal respectivamente. De los pacientes en tratamiento antidiabético el 66.7% ($n=14$) presentó un test de coordinación visomotora alterado a los 6 meses vs el 33.3% ($n=7$) con un test de coordinación visomotora normal ($p=0.006$) (Figura 39). Sin embargo, el tratamiento para la DM se asoció con un menor riesgo de presentar un ANT alterado a los 6 meses de la cirugía (OR 0.2; IC95 0.0-1.0; $p=0.044$). De los pacientes en tratamiento antidiabético el 73.7% ($n=14$) presentó un ANT normal a los 6 meses vs el 26.3% ($n=5$) con un ANT alterado. De forma análoga ocurrió al acotar el tratamiento a la metformina. La metformina se asoció con un menor riesgo de presentar un ANT alterado a los 6 meses de la cirugía (OR 0.1; IC95 0.0-0.6; $p=0.009$). De los pacientes en tratamiento con metformina el 82.4% ($n=14$) presentó un ANT normal a los 6 meses vs el 17.6% ($n=3$) con un ANT alterado.

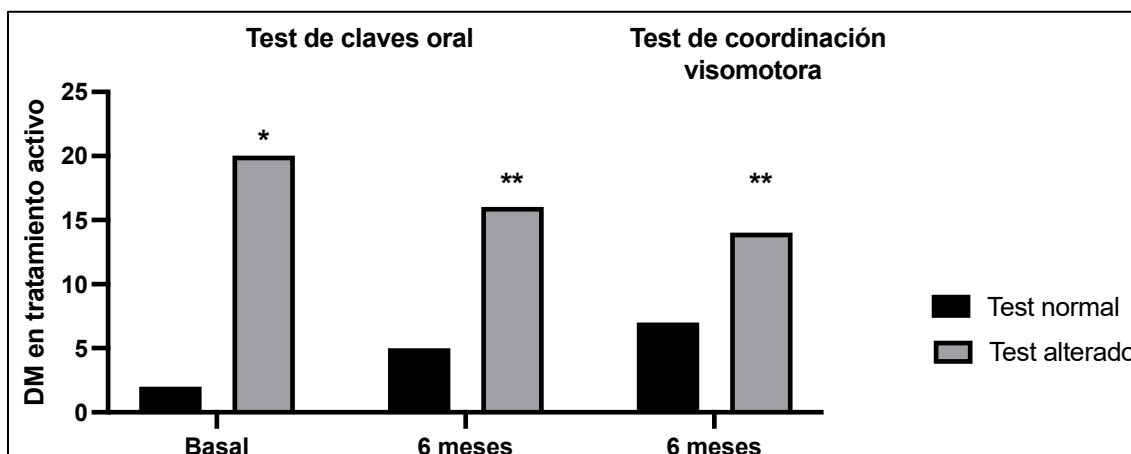


Figura 39. Número de pacientes con diabetes mellitus (DM) en tratamiento activo en función del test de claves oral y test de coordinación visomotora alterado o no. *significación estadística vs test normal (* $p<0.050$; ** $p<0.010$; *** $p<0.001$).

El tratamiento para la dislipemia se asoció con un mayor riesgo de presentar un test de coordinación visomotora alterado pre-cirugía (OR 3.3; IC95 1.0-10.4; $p=0.043$) y a los 6 meses (OR 4.0; IC95 1.0-15.9; $p=0.045$). De los pacientes en tratamiento dislipémico el 67.9% ($n=19$) presentó un test de coordinación visomotora alterado pre-cirugía y el 58.6% ($n=17$) a los 6 meses vs el 32.1% ($n=9$) y el 41.4% ($n=12$) con un test de coordinación visomotora normal, respectivamente. Lo mismo ocurrió al acotar dicho tratamiento a las estatinas. Las estatinas se asociaron con un mayor riesgo de presentar un test de coordinación visomotora alterado pre-cirugía (OR 4.1; IC95 1.3-13.4; $p=0.019$) y a los 6 meses (OR 6.4; IC95 1.6-25.8; $p=0.009$). De los pacientes en tratamiento con estatinas el 72.0% ($n=18$) presentó un test de coordinación visomotora alterado pre-cirugía y el 65.4% ($n=17$) a los 6 meses vs el 28.0% ($n=7$) y el 34.6% ($n=9$) con un test de coordinación visomotora normal, respectivamente.

En relación con los parámetros analíticos, unos niveles más elevados de plaquetas basales se asociaron con un mayor riesgo de presentar un test PHES alterado pre-cirugía (OR 1.0; IC95 1.0-1.0; $p=0.014$) y un test de Stroop alterado a los 6 meses (OR 1.0; IC95 1.0-1.1; $p=0.032$). Unos niveles más elevados de GGT basales se asociaron con un mayor riesgo de presentar un test de claves oral alterado pre-cirugía (OR 1.1; IC95 1.0-1.1; $p=0.034$) y un test de coordinación visomotora alterado a los 3 meses (OR 1.1;

IC95 1.0-1.1; $p=0.021$). Unos niveles más elevados de neutrófilos basales también se asociaron con un mayor riesgo de presentar un test de claves oral alterado pre-cirugía (OR 1.9; IC95 1.1-3.5; $p=0.026$) y un ANT alterado a los 3 meses (OR 1.6; IC95 1.0-2.6; $p=0.038$). Unos niveles más elevados de triglicéridos basales se asociaron con un mayor riesgo de presentar un test de claves oral alterado a los 3 meses (OR 1.0; IC95 1.0-1.1; $p=0.038$).

Un nivel de HbA1c basal $\geq 6.5\%$ se asoció con un mayor riesgo de presentar un ANT alterado a los 3 meses (OR 4.9; IC95 1.0-23.5; $p=0.044$), un test de claves oral alterado a los 3 (OR 17.6; IC95 1.0-296.5; $p=0.046$) y 6 meses (OR 4.3; IC95 1.0-18.0; $p=0.043$) y un test de coordinación visomotora alterado a los 3 (OR 5.6; IC95 1.1-27.6; $p=0.035$) y 6 meses (OR 5.8; IC95 1.3-25.2; $p=0.020$). A los 3 meses de la cirugía, de los pacientes con una HbA1c basal $\geq 6.5\%$, el 63.6% ($n=7$) presentó un ANT alterado, el 93.8% ($n=15$) un test de claves oral alterado y el 81.3% ($n=13$) un test de coordinación visomotora alterado vs el 36.4% ($n=4$; $p=0.034$), el 6.3% ($n=1$; $p=0.019$) y el 18.8% ($n=3$; $p=0.008$), respectivamente. A los 6 meses de la cirugía, de los pacientes con una HbA1c basal $\geq 6.5\%$, el 75.0% ($n=12$) presentó un test de claves oral alterado y el 75.0% ($n=12$) un test de coordinación visomotora alterado vs el 25.0% ($n=4$; $p=0.009$) y el 25.0% ($n=4$; $p=0.002$), respectivamente (Figura 40).

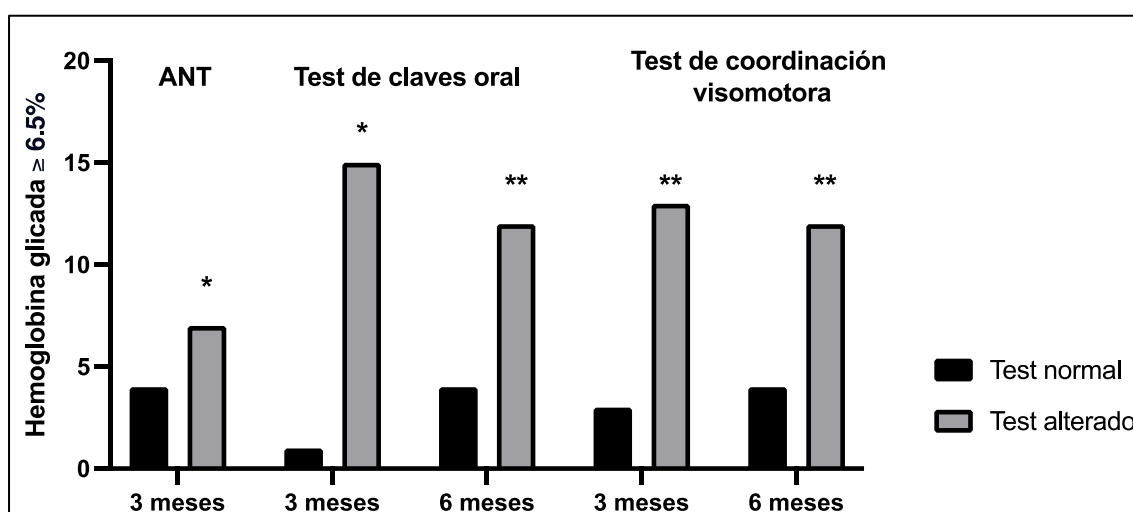


Figura 40. Número de pacientes con una hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$ en función del ANT, test de claves oral y test de coordinación visomotora alterado o no a los 3 y 6 meses. *significación estadística vs test normal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$). Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test.

Unos niveles más elevados de LDL basales se asociaron con un menor riesgo de presentar un test de coordinación bimanual alterado pre-cirugía (OR 1.0; IC95 0.9-1.0; $p = 0.028$) y un test de Stroop alterado a los 3 meses (OR 1.0; IC95 0.9-1.0; $p = 0.035$). Unos niveles de albúmina basales más elevados se asociaron con un menor riesgo de presentar un test PHES alterado a los 3 meses (OR 0.0; IC95 0.0-0.8; $p = 0.040$) y un test de claves oral alterado a los 6 meses (OR 0.1; IC95 0.0-0.8; $p = 0.033$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las variables relacionadas con la pérdida de peso (IMC, EIMCP o PTP) y los diferentes test psicométricos alterados respecto controles, ni antes ni después de la cirugía. A los 6 meses de la cirugía, de los pacientes con un EIMCP $\geq 50\%$, el 71.9% ($n = 23$) presentaron un ANT normal vs el 28.1% ($n = 9$) con un ANT alterado (Figura 41), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.304$). Asimismo, a los 6 meses de la cirugía, de los pacientes con un EIMCP $> 65\%$, el 81.3% ($n = 13$) presentaron un ANT normal vs el 18.8% ($n = 3$) con un ANT alterado (Figura 42), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.123$).

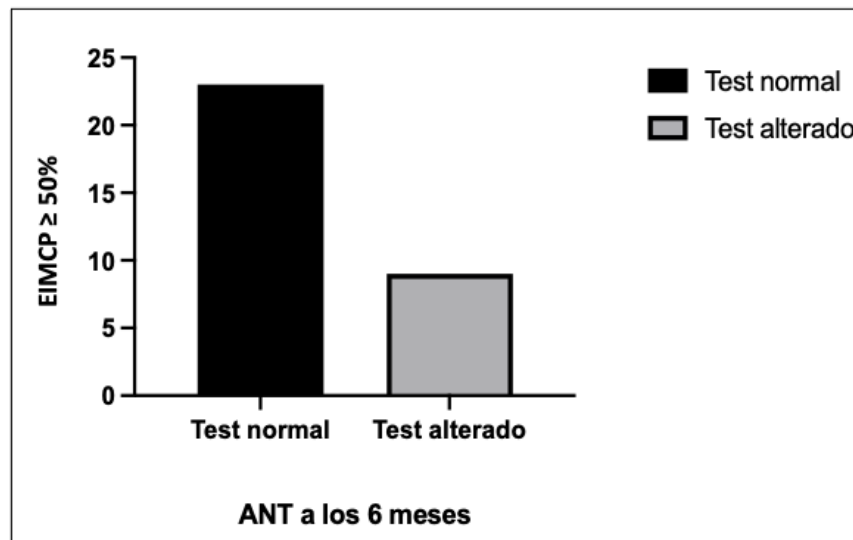


Figura 41. Número de pacientes con un EIMCP $\geq 50\%$ en función del ANT alterado o no a los 6 meses de la cirugía. *significación estadística vs test normal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$). Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test; EIMCP, exceso de IMC perdido.

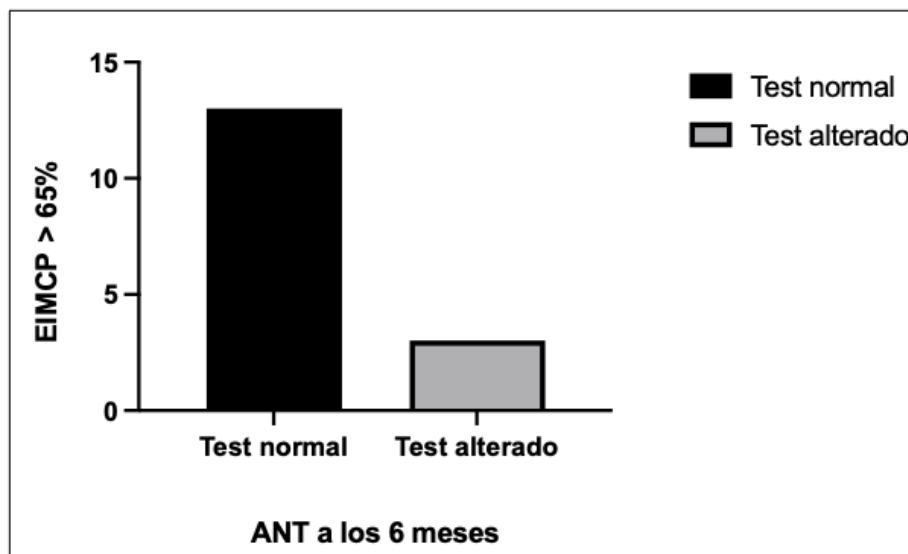


Figura 42. Número de pacientes con un EIMCP $> 65\%$ en función del ANT alterado o no a los 6 meses de la cirugía. *significación estadística vs test normal (* $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$). Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test; EIMCP, exceso de IMC perdido.

Tabla 20. Análisis entre las variables clínicas/histológicas/analíticas a nivel basal y los diferentes test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Variable		OR	IC95	p-valor
Test alterado respecto grupo control a nivel BASAL				
PHES	Plaquetas	1.0	1.0-1.0	0.014
ANT	Tratamiento con fármacos betabloqueantes	0.1	0.0-0.8	0.035
Test claves oral	DM en tratamiento activo	6.1	1.2-31.4	0.030
	GGT	1.1	1.0-1.1	0.034
	Neutrófilos	1.9	1.1-3.5	0.026
Test de coordinación bimanual	LDL	1.0	0.9-1.0	0.028
Test de coordinación visomotora	Edad	1.1	1.0-1.2	0.013
	DL en tratamiento activo	3.3	1.0-10.4	0.043
	DL en tratamiento con estatinas	4.1	1.3-13.4	0.019
	Microesteatosis en análisis histológico	6.4	1.7-23.8	0.006
Test alterado respecto grupo control a los 3 MESES				
PHES	Albúmina	0.0	0.0-0.8	0.040
ANT	Neutrófilos	1.6	1.0-2.6	0.038
	HbA1c $\geq 6.5\%$	4.9	1.0-23.5	0.044
Test de Stroop	Sexo femenino	12.4	1.2-124.2	0.032
	LDL	1.0	0.9-1.0	0.035
Test de claves oral	Edad	1.1	1.0-1.3	0.024
	Triglicéridos	1.0	1.0-1.1	0.038
	HbA1c $\geq 6.5\%$	17.6	1.0-296.5	0.046
Test de coordinación bimanual	Edad	1.1	1.0-1.2	0.010
Test de coordinación visomotora	GGT	1.1	1.0-1.1	0.021
	HbA1c $\geq 6.5\%$	5.6	1.1-27.6	0.035
Test alterado respecto grupo control a los 6 MESES				
ANT	DM en tratamiento activo	0.2	0.0-1.0	0.044
	DM en tratamiento con metformina	0.1	0.0-0.6	0.009
Test de Stroop	Plaquetas	1.0	1.0-1.1	0.032
Test de claves oral	DM en tratamiento activo	5.9	1.5-23.0	0.010
	Albúmina	0.1	0.0-0.8	0.033
	HbA1c $\geq 6.5\%$	4.3	1.0-18.0	0.043
Test de coordinación visomotora	Sexo masculino	7.4	1.3-41.1	0.023
	DM en tratamiento activo	4.1	1.1-15.6	0.038
	DL en tratamiento activo	4.0	1.0-15.9	0.045
	DL en tratamiento con estatinas	6.4	1.6-25.8	0.009
	HbA1c	2.0	1.0-3.7	0.040
	HbA1c $\geq 6.5\%$	5.8	1.3-25.2	0.020

Análisis estadístico: regresión logística binaria. Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test; DL, dislipemia; DM, diabetes mellitus; HbA1c, hemoglobina glicada; OR, odds ratio; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; IC95, intervalo de confianza del 95%.

También se llevó a cabo un análisis de correlación bivariada entre las variables clínico-analíticas cuantitativas y las puntuaciones de los diferentes test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía (Tabla 21). Se observó una correlación negativa entre la edad y la puntuación del test d2 pre-cirugía (puntuación CON; $r=-0.329$; $p=0.018$), a los 3 (puntuación TR, TOT y CON; $r=-0.347$; $p=0.015$, $r=-0.351$; $p=0.014$ y $r=-0.312$; $p=0.029$, respectivamente) y a los 6 meses (puntuación TR, TOT y CON; $r=-0.470$; $p=0.001$, $r=-0.487$; $p<0.001$, $r=-0.481$; $p<0.001$, respectivamente). La edad también se correlacionó negativamente con la puntuación del test de Stroop (tarea incongruente) a los 3 ($r=-0.285$; $p=0.045$) y 6 meses ($r=-0.354$; $p=0.012$).

Se observó una correlación negativa entre la insulina basal y la puntuación del test de coordinación visomotora pre-cirugía ($r=-0.333$; $p=0.017$) (Figura 43). Se observó una correlación positiva entre la insulina basal y la puntuación del test de Stroop a los 3 (tarea neutra e incongruente, $r=0.307$; $p=0.030$ y $r=0.283$; $p=0.047$ respectivamente) y a los 6 meses (tarea incongruente, $r=0.307$; $p=0.030$).

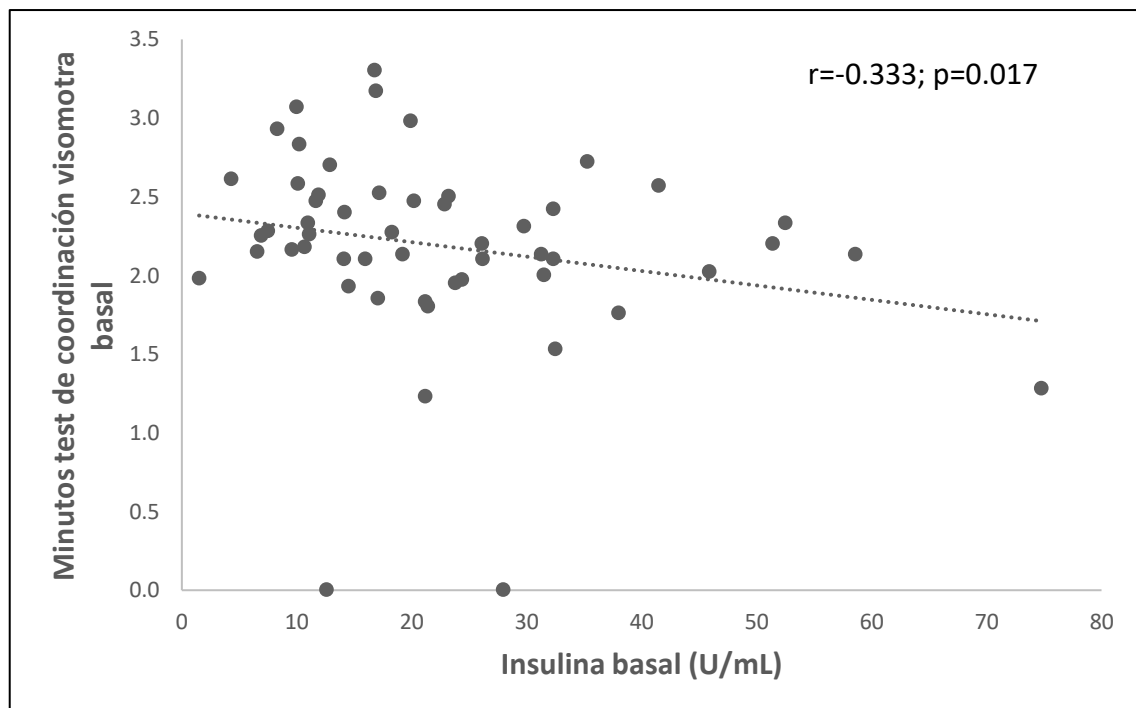


Figura 43. Correlación entre la insulina basal y los minutos del test de coordinación visomotora a nivel basal.

Se observó una correlación negativa entre la HbA1c basal y la puntuación del test PHES a los 3 (r=-0.346; p=0.014) (Figura 44) y 6 meses (r=-0.283; p= 0.049) así como la puntuación del test de claves oral a los 3 (r=-0.319; p=0.024) y 6 meses (r=-0.333; p=0.018). Se observó una correlación positiva entre la HbA1c basal y la puntuación del test de coordinación bimanual pre-cirugía (r=0.325; p=0.020), a los 3 (r=0.295; p=0.038) y a los 6 meses (r=0.412; p=0.003) así como el test de coordinación visomotora a los 3 (r=0.314; p=0.026) y 6 meses (r=0.354; p=0.012). También se observó una correlación positiva entre la glucemia basal y la puntuación del test de coordinación bimanual a los 6 meses (r=0.284; p=0.048).

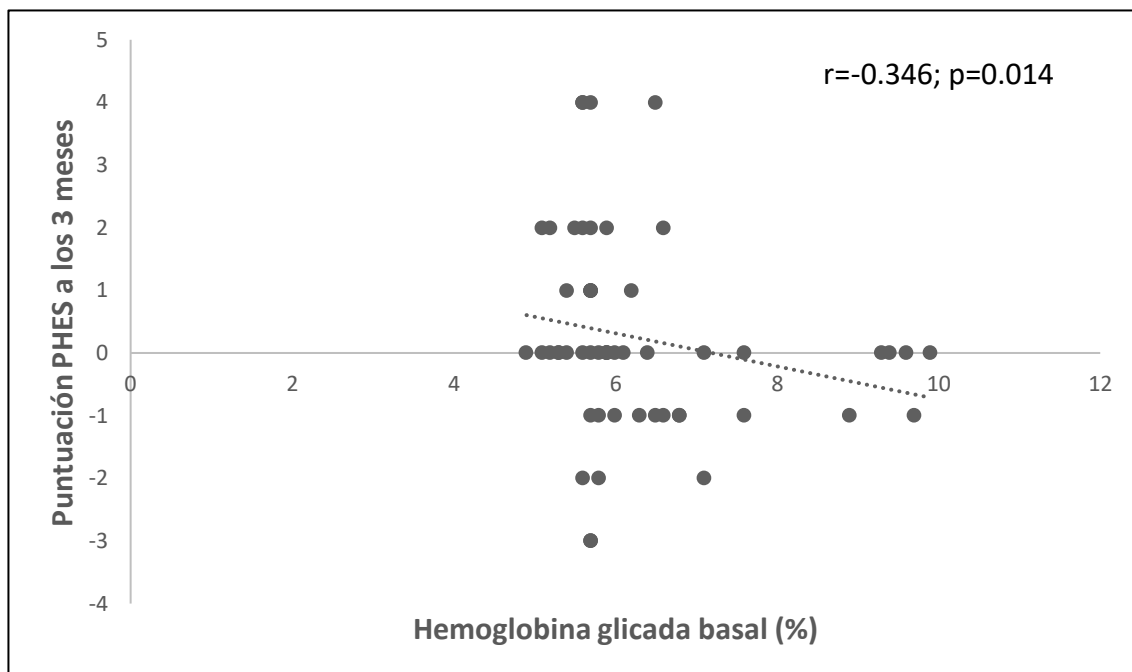


Figura 44. Correlación entre la hemoglobina glicada basal y la puntuación del PHES a los 3 meses de la cirugía. Abreviaturas: PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

Al evaluar las correlaciones de los lípidos, se observó una correlación positiva entre el LDL basal y la puntuación del test de Stroop (interferencia) a los 6 meses (r=0.299; p=0.035) y una correlación negativa entre los TG basales y la puntuación del test PHES a los 3 meses (r=-0.295; p=0.038). Sin embargo, también se observó una

correlación positiva entre el CT basal y la puntuación del test d2 (puntuación CON) pre-cirugía ($r=0.301$; $p=0.032$) y a los 6 meses ($r=0.342$; $p=0.015$). Se observó una correlación positiva entre el LDL basal y la puntuación del test PHES pre-cirugía ($r=0.282$; $p=0.045$) y la puntuación del test d2 pre-cirugía (puntuación CON; $r=0.326$; $p=0.019$), a los 3 (puntuación CON; $r=0.379$; $p=0.007$) y a los 6 meses (puntuación TOT y CON; $r=0.345$; $p=0.014$ y $r=0.425$; $p=0.002$ respectivamente). Se observó una correlación positiva entre los TG basales y la puntuación del ANT a los 6 meses ($r=0.360$; $p=0.012$).

Por otra parte, en relación con las transaminasas, se observó una correlación negativa entre la GOT basal y la puntuación del test de claves oral a los 6 meses ($r=-0.304$; $p=0.032$); una correlación negativa entre la GGT basal y la puntuación del test PHES a los 3 meses ($r=-0.320$; $p=0.023$) (Figura 45) y la puntuación del test de claves oral a los 6 meses ($r=-0.316$; $p=0.025$) y finalmente una correlación positiva entre la GPT basal y la puntuación del test de Stroop (tarea congruente) a los 6 meses ($r=0.288$; $p=0.043$).

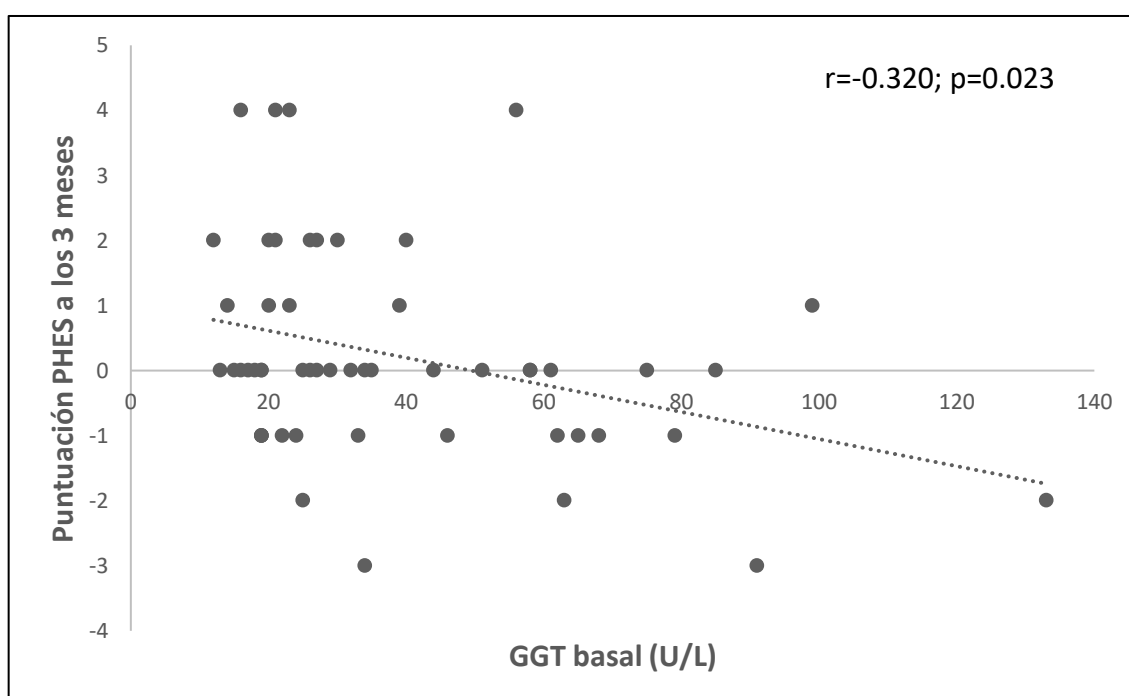


Figura 45. Correlación entre la GGT basal y la puntuación del PHES a los 3 meses de la cirugía. Abreviaturas: GGT, gamma glutamil transferasa; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

En el hemograma se observó una correlación negativa entre los neutrófilos basales y la puntuación del test d2 (puntuación TR) pre-cirugía ($r=-0.322$; $p=0.021$) y la puntuación del test de claves oral pre-cirugía ($r=-0.353$; $p=0.011$). Se observó una correlación negativa entre los monocitos basales y la puntuación del test d2 (puntuación CON) a los 3 meses ($r=-0.310$; $p=0.030$). Por último, se observó una correlación negativa entre las plaquetas basales y la puntuación del PHES pre-cirugía ($r=-0.414$; $p=0.002$) y a los 3 meses ($r=-0.343$; $p=0.015$) (Figura 46). Las plaquetas basales también se correlacionaron negativamente con la puntuación del ANT pre-cirugía ($r=-0.325$; $p=0.020$) y con la puntuación del test de Stroop (tarea neutra) a los 6 meses ($r=-0.307$; $p=0.030$).

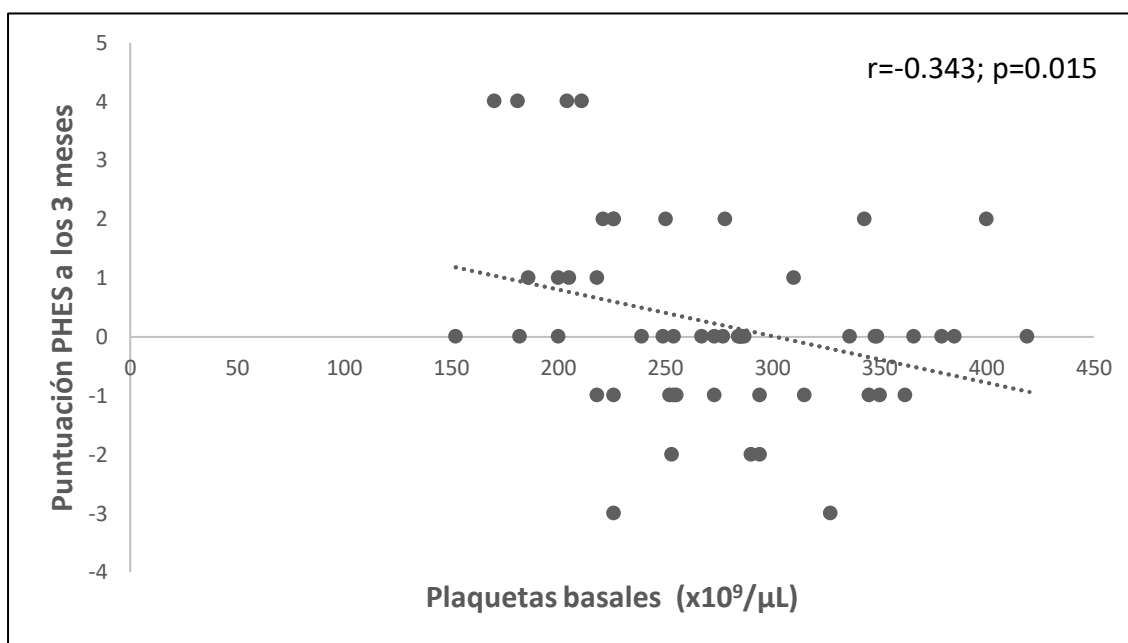


Figura 46. Correlación entre las plaquetas basales y la puntuación del PHES a los 3 meses de la cirugía. Abreviaturas: PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

Se observó una correlación negativa entre el amonio basal y la puntuación del test de coordinación visomotora pre-cirugía ($r=-0.587$; $p=0.001$), a los 3 ($r=-0.458$; $p=0.011$) y a los 6 meses ($r=-0.664$; $p<0.001$) así como la puntuación del test de coordinación bimanual a los 3 ($r=-0.521$; $p=0.003$) y a los 6 meses ($r=-0.471$; $p=0.009$).

También se observó una correlación negativa entre el amonio a los 3 meses de la cirugía y la puntuación del PHES pre-cirugía ($r=-0.509$; $p=0.004$) (Figura 47).

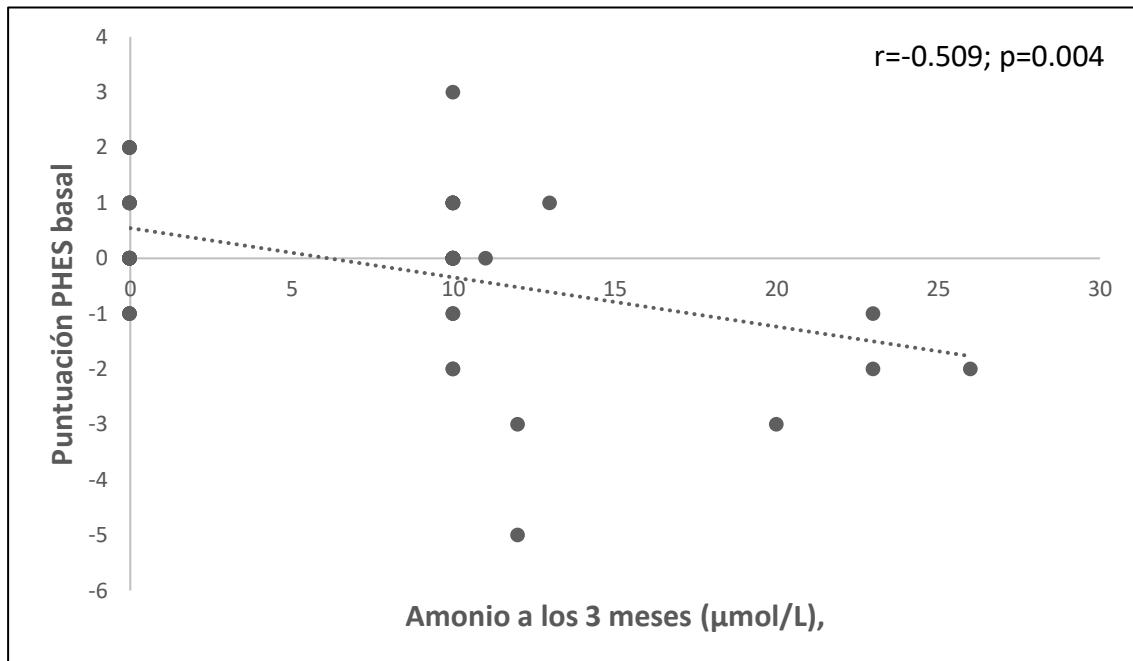


Figura 47. Correlación entre el amonio a los 3 meses de la cirugía y la puntuación del PHES basal. Abreviaturas: PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

Por último, se observó una correlación negativa entre el CAP basal y la puntuación del test de claves oral a los 6 meses ($r=-0.290$, $p=0.048$) (Figura 48).

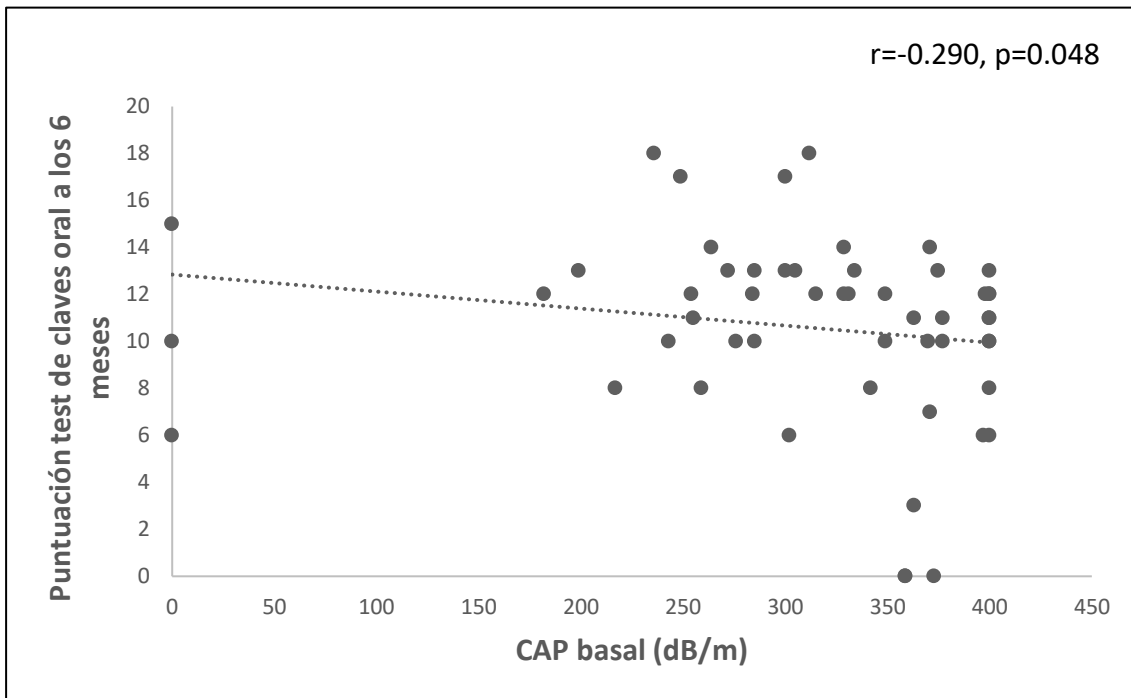


Figura 48. Correlación entre el CAP basal y la puntuación del test de claves oral a los 6 meses de la cirugía. Abreviaturas: CAP, Controlled Attenuation Parameter.

No se observaron otras correlaciones estadísticamente significativas entre el resto de las variables analíticas a nivel basal (IMC, elasticidad, HDL, bilirrubina, albúmina, fosfatasa alcalina, linfocitos, índice HOMA e índice APRI) y las puntuaciones de los diferentes test psicométricos, ni antes ni después de la cirugía.

Tabla 21. Análisis entre las variables clínico-analíticas cuantitativas a nivel basal y las puntuaciones de los test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

	Variable	r	p-valor
Puntuación test psicométrico a nivel BASAL			
ANT	Plaquetas	-0.325	0.020
PHES		-0.414	0.002
	LDL	0.282	0.045
Test d2 (CON)		0.326	0.019
	Edad	-0.329	0.018
	Colesterol total	0.301	0.032
Test d2 (TR)	Neutrófilos	-0.322	0.021
Test de claves oral		-0.353	0.011
Test de coordinación bimanual	HbA1c	0.325	0.020
Test de coordinación visomotora	Insulina	-0.333	0.017
	Amonio	-0.587	0.001
Puntuación test psicométrico a los 3 MESES			
PHES	Plaquetas	-0.343	0.015
	GGT	-0.320	0.023
	Triglicéridos	-0.295	0.038
	HbA1c	-0.346	0.014
Test de claves oral		-0.319	0.024
Test de coordinación bimanual		0.295	0.038
Test de coordinación visomotora		0.314	0.026
	Amonio	-0.458	0.011
Test de coordinación bimanual		-0.521	0.003
Test de Stroop (tarea neutra)	Insulina	0.307	0.030
Test de Stroop (tarea incongruente)		0.283	0.047
	Edad	-0.285	0.045
Test d2 (TR)		-0.347	0.015
Test d2 (TOT)		-0.351	0.014
Test d2 (CON)		-0.312	0.029
	LDL	0.379	0.007
	Monocitos	-0.310	0.030
Puntuación test psicométrico a los 6 MESES			
ANT	Triglicéridos	0.360	0.012
PHES	HbA1c	-0.283	0.049
Test de claves oral		-0.333	0.018
Test de coordinación visomotora		0.354	0.012
Test de coordinación bimanual		0.412	0.003
	Glucemia	0.284	0.048
	Amonio	-0.471	0.009
Test de coordinación visomotora		-0.664	<0.001
Test de claves oral	GOT	0.304	0.032
	GGT	-0.316	0.025

Test de Stroop (tarea congruente)	GPT	0.288	0.043
Test de Stroop (tarea incongruente)	Insulina	0.307	0.030
	Edad	-0.354	0.012
Test d2 (TR)		-0.470	0.001
Test d2 (TOT)		-0.487	<0.001
Test d2 (CON)		-0.481	<0.001
	Colesterol total	0.342	0.015
	LDL	0.425	0.002
Test d2 (TOT)		0.345	0.014
Test de Stroop (interferencia)		0.299	0.035
Test de Stroop (tarea neutra)	Plaquetas	-0.307	0.030
Test de claves oral	CAP	-0.290	0.048

Análisis estadístico: correlación bivariada. Abreviaturas: ANT, Animal Naming Test; CAP, Controlled Attenuation Parameter; CON: índice de concentración; HbA1c, hemoglobina glicada; r, coeficiente de correlación (Spearman); TR: total de respuestas; TOT: efectividad total en la prueba.

7. EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA NEUROLÓGICA TRAS LA CIRUGÍA

En cada uno de los apartados anteriores se han analizado todas las variables que pudieran influir en el resultado de cada uno de los test psicométricos. Para la identificación de posibles factores predictores de respuesta neurológica tras la cirugía bariátrica se seleccionó el ANT como test de referencia al ser el test recomendado en la guía EASL (177) para la EH y ser un test rápido, sencillo, disponible, económico y no requerir de entrenamiento ni material específico.

Como se ha mencionado previamente, en el análisis univariable teniendo en cuenta el ANT basal y a los 3 meses de la cirugía, se observó que el valor absoluto de neutrófilos (OR 1.6; IC95 1.0-2.6; $p=0.038$), los niveles de IL-6 (OR 1.6; IC95 1.1-2.4; $p=0.017$) y una HbA1c $\geq 6.5\%$ (OR 4.9; IC95 1.0-23.5; $p=0.044$) previos a la cirugía se asociaron a un mayor riesgo de presentar un ANT alterado tras la cirugía y, por tanto, predijeron la respuesta neurológica evaluada mediante el ANT a los 3 meses de la cirugía.

Se realizó un análisis multivariable incluyendo las variables clínicamente relevantes (edad, CAP, IMC) y aquellas significativas en el análisis univariable de los diferentes test psicométricos (neutrófilos, IL-6, HbA1c $\geq$ 6.5%, plaquetas, albúmina, GGT y TGF β). El mejor modelo seleccionó la edad (OR 1.4; IC95 1.1-1.9; p=0.015), los niveles de IL-6 (OR 4.9; IC95 1.2-20.7; p=0.029) y la presencia de una HbA1c $\geq$ 6.5% (OR 29.0; IC95 1.1-735.7; p=0.041) previas a la cirugía como variables significativas.

VIII. DISCUSIÓN

1. GENERALIDADES

La prevalencia de EHmet y sus complicaciones asociadas, incluido el deterioro neurológico, se está incrementando significativamente en los últimos años lo que supone un problema de salud global (4, 5, 128, 130). Dicha disfunción neurológica asociada a la EHmet representa una gran carga socioeconómica (44), ya que afecta de manera significativa la calidad de vida de los pacientes (130, 194-196, 231, 232). A pesar de ello, el diagnóstico de estas alteraciones neurológicas sigue estando subestimado ya que los mecanismos que subyacen a las alteraciones neurológicas en la EHmet son multifactoriales y, en su mayoría, no completamente comprendidos (146). Además, no existen herramientas de diagnóstico estandarizadas o específicas para evaluar el deterioro neurológico en estos pacientes. El manejo actual de la EHmet basada en cambios en el estilo de vida es limitado en cuanto a efectividad (93) y no hay un tratamiento farmacológico validado y aprobado específicamente para esta entidad (18). Por tanto, la cirugía bariátrica ofrece una solución efectiva para la pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo (104-106, 117, 119).

La principal novedad que ofrece nuestro trabajo es que se trata del primer estudio longitudinal que analiza las alteraciones neurológicas asociadas a la EHmet antes y después de una cirugía bariátrica y evalúa los factores asociados con la misma tanto clínicos, analíticos como elastográficos además de su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

2. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La prevalencia de alteraciones neurológicas en nuestra población fue elevada comparado con el grupo control, como ya se ha descrito en estudios previos (128), y se observó una mejoría neurológica significativa de los pacientes tras la cirugía. Además, nuestro estudio confirmó que estas alteraciones pueden aparecer antes del desarrollo de fibrosis avanzada o cirrosis hepática ya que ningún paciente de nuestra cohorte presentó datos de fibrosis avanzada en el análisis histológico. Diversos estudios ya han evaluado la prevalencia de alteraciones neurológicas en pacientes con EHGNA (34, 126, 128, 129, 132-140) con metodología y resultados muy heterogéneos. Felipo et al. (126) y Wernberg et al. (34) llevaron a cabo estudios que evaluaron las alteraciones neurológicas en pacientes seleccionados para la realización de una cirugía bariátrica pero sin llegar a realizar un estudio comparativo de estas alteraciones antes y después de la cirugía.

En primer lugar, en nuestra cohorte se observó una mejoría en todas las esferas neurológicas evaluadas. Teniendo en cuenta el PHES, la prevalencia de EHM fue baja ya que únicamente un individuo (2%) presentó un valor ≤ -4 pre-cirugía (punto de corte establecido en la literatura para considerarse EHM (219) y la mediana de la puntuación fue de 0 antes y después de la cirugía aunque con diferencias significativas. De forma comparativa, en un estudio previo (126), donde también se utilizó el PHES para la detección de alteraciones neurológicas, la prevalencia de EHM en la cohorte de pacientes con EHGNA fue del 12.5% y todos ellos presentaron criterios de EHNA. Por tanto, la baja prevalencia de EHM definida por el test PHES podría estar en relación con la baja prevalencia de esteatohepatitis metabólica (14%) en nuestra población. En los tres test iniciales del PHES (TSD, TCN-A y TCN-B) se evaluó la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la atención. En estos tres test se observó una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses de la cirugía que se mantuvo a los 6 meses. Sin embargo, al evaluar la coordinación (TPS y TLQ) no se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 3 meses aunque sí a los 6 meses. Más del 70% de los pacientes presentaron el test PHES alterado previo a la cirugía comparado con el grupo control, dicho porcentaje se redujo de forma no significativa al 61% a los 6 meses

de la cirugía. Por tanto, aunque se redujo considerablemente el porcentaje de pacientes con el test alterado, todavía quedó una gran proporción de pacientes con alteraciones neurológicas. Es posible que, prolongando el tiempo de seguimiento de nuestra cohorte, éstas mejoraran a medida que se restaura el compendio metabólico.

En otros estudios (132, 140), donde también se utilizó el TSSD (Test de Sustitución de Símbolos y Dígitos, similar al TSD incluido en el PHES), se observó que los pacientes con EHGNA no presentaron disfunción neurológica al ajustar por factores de confusión (sobre todo factores de riesgo cardiovascular). Sin embargo, en el estudio de Weinstein et al. (137), donde también se evaluó el TSSD en pacientes con EHGNA mayores de 60 años, se observó que, en comparación con los controles, la coexistencia de EHGNA y DM tipo 2 estuvo significativamente asociada con una menor puntuación en el TSSD. Del mismo modo, en un estudio posterior llevado a cabo por Yu et al. (129) se observó que los pacientes con EHGmet presentaron más riesgo de una puntuación baja en el TSSD sobre todo en presencia de fibrosis hepática avanzada, esteatosis moderada-severa o hiperglucemia (prediabetes/DM). Por tanto, se plantea que la relación entre la EHmet y el deterioro cognitivo sea un epifenómeno ya que podría ser un efecto indirecto de otros factores de riesgo subyacentes tales como la hipertensión arterial, la DM o la dislipidemia. Dichos factores son comunes tanto en personas con EHmet como en aquellas con deterioro cognitivo. Además, el PHES está validado para su utilización en pacientes con hepatopatía crónica por lo que su sensibilidad pudo verse disminuida en nuestra cohorte.

La fluidez semántica, evaluada mediante el ANT presentó una mejoría significativa tras la cirugía (de 21 a 25 aciertos vs 23 aciertos en el grupo control). Un 63% de los pacientes presentó alteraciones en la fluidez semántica comparado con el grupo control, observándose una mejoría significativa a los 3 meses (36%) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (35%). Análogamente, en otro estudio se evaluó la fluidez semántica en mujeres japonesas con EHGNA (133) mediante la tarea de fluidez verbal (mencionar tantas palabras que comiencen con una sílaba concreta durante 20 segundos, la tarea se repite 3 veces). Los autores también observaron una peor fluidez semántica en el grupo con EHGNA (mediana de número de aciertos de 12 vs 14 grupo

control). En el estudio llevado a cabo por Weinstein et al. (137) en pacientes mayores de 60 años, se observó que la media de aciertos del ANT fue menor en el grupo de pacientes con EHGNA y DM tipo 2 (17 aciertos) respecto al grupo de sólo EHGNA (19 aciertos) y el grupo control (18 aciertos). Además, dicha media fue significativamente más baja en el grupo de sólo DM tipo 2 (16 aciertos) en comparación con los grupos de sólo EHGNA y el grupo control, también al ajustar por factores de confusión. Los autores concluyeron que la disfunción cognitiva en pacientes con EHGNA estaba asociada a la presencia de DM tipo 2. De forma similar, en nuestra cohorte, se observó que los pacientes que recibían tratamiento para la DM presentaron hasta 6 veces más riesgo de alteración neurológica antes de la cirugía.

De forma general, comparado con el grupo control, en nuestra cohorte se observó una disfunción neurológica principalmente en las áreas de velocidad de procesamiento y atención selectiva (test de Stroop, 94%), concentración y atención sostenida (test d2, 91%) y coordinación bimanual (88%). En el estudio llevado a cabo por nuestro grupo en 2021 (128) se utilizaron test psicométricos similares a los realizados en nuestra cohorte de pacientes (PHES, test de Stroop, test de claves oral, test de coordinación bimanual y visomotora, test d2, test de dígitos y test de números y letras). Como ocurre en nuestro estudio, los pacientes con EHGNA también presentaron un peor rendimiento que el grupo control en la mayoría de los parámetros evaluados en los diferentes test psicométricos, aunque la proporción de pacientes con el test alterado respecto al grupo control fue mucho menor que en nuestra cohorte. Comparado con el grupo control, los autores describieron deterioro cognitivo principalmente en áreas de velocidad y atención selectiva (test de claves oral, 32%) y concentración (test d2, 29%). Sin embargo, observaron una prevalencia baja de incoordinación (11-14%) en los pacientes con EHGNA. Los autores concluyeron que el deterioro cognitivo aparecería en etapas tempranas de la enfermedad hepática, mientras que la incoordinación motora se desarrollaría más tarde. Dichas diferencias en la prevalencia de deterioro cognitivo podrían justificarse por las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos, la nomenclatura utilizada (EHGNA vs EHmet) y la forma de evaluación respecto a los controles (DS vs IC95). En concreto, nuestra cohorte incluyó mayor porcentaje de mujeres (68 vs 49%) y un mayor IMC medio (45 vs 31 kg/m²). Además, la

heterogeneidad observada en las alteraciones neurológicas que se manifiestan de forma precoz en pacientes con enfermedad hepática avanzada también ha sido observada en estudios previos llevados a cabo por Butz et al. (233), Felipo et al. (157) y Montagnese et al. (234).

La velocidad del procesamiento mental y la atención selectiva se evaluaron mediante el test de Stroop y el test de claves oral, ambos test mejoraron significativamente tras la cirugía. La mayor parte de los pacientes presentaron un test de Stroop alterado (94%) comparado con el grupo control, observándose una mejoría no significativa a los 3 meses de la cirugía (82%). Al evaluar cada tarea de forma independiente se observó un descenso significativo en el porcentaje de pacientes que presentaron la tarea incongruente alterada tras la cirugía, respecto al grupo control. A nivel basal, los pacientes presentaron una media de número de aciertos en las tres tareas inferior a la del grupo control, como ocurre en el estudio de Giménez-Garzó et al. (128). El test de claves oral presentó una mejoría significativa a los 6 meses de la cirugía (75% vs 48%), respecto al grupo control.

Para evaluar la atención sostenida se utilizó el test d2 donde también se observó una mejoría significativa de todos los parámetros tras la cirugía. Respecto al grupo control se observó que hasta el 91% de los pacientes presentó un resultado alterado en algunos de los parámetros respecto a los controles, pero sin una mejoría significativa a los 3 meses de la cirugía (89%). Dichos hallazgos podrían justificarse porque nuestra cohorte de pacientes presentó un total de respuestas, total de aciertos, efectividad y concentración inferior al grupo control pero, sin embargo, también un número inferior de errores (omisiones y comisiones) que los controles. Dichos hallazgos difieren, de nuevo, con los observados en el estudio de Giménez-Garzó et al. (128) donde los pacientes con EHGNA mostraron un menor número total de respuestas, total de aciertos y una menor concentración y efectividad en comparación con los controles, así como un mayor número de errores en comparación con los controles.

La esfera motora se evaluó mediante los test de coordinación bimanual y visomotora, con resultados significativamente mejores tras la cirugía. Respecto al grupo

control, los pacientes necesitaron más tiempo para realizar los test de coordinación como ocurre también en el estudio de Giménez-Garzó et al. (128). Tras la cirugía se redujo significativamente el porcentaje de pacientes con el test de coordinación bimanual alterado (88% vs 65%). Es posible que, prolongando el tiempo de seguimiento de nuestra cohorte, las alteraciones neurológicas se redujeran más a medida que se restaura el compendio metabólico.

Otros estudios (134-136, 139), que utilizaron test psicométricos diferentes (MMSE, MoCa, WAIS-R, HVOT), también concluyeron que los pacientes con EHGNA presentan una reducción global de la función cognitiva.

3. ALTERACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Como ya se ha comentado previamente, la obesidad y la EHmet van ligadas a un mayor riesgo de comorbilidades médicas como la DM, la hipertensión arterial, la dislipemia y las enfermedades cardiovasculares, entre otras (6, 8, 9, 11-13, 43), pero también se asocian a enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad) y a una peor calidad de vida relacionada con la salud (130, 193, 195, 199, 235).

De forma global, en nuestra cohorte de pacientes se observó una mejoría de la calidad de vida tras la cirugía, sobre todo en la esfera física, hallazgos ya descritos previamente en múltiples estudios (130, 194-196, 231, 232, 236, 237). La cirugía bariátrica lleva consigo una pérdida significativa de peso y una mejoría de las comorbilidades metabólicas que repercute positivamente en la vida diaria de los pacientes (238). Por tanto, la calidad de vida podría considerarse un indicador más del éxito de la cirugía bariátrica.

En el estudio llevado a cabo por Golubeva et al. (130), los pacientes con EHGNA también presentaron una puntuación baja del CSF y con diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control mientras que la puntuación del CSM no mostró diferencias entre ambos grupos. Además, se encontró que el IMC estaba correlacionado

de manera inversa con las subescalas de salud física indicando que un mayor IMC se asociaba con una peor función física y rol físico en los pacientes con EHGNA. Del mismo modo, otros estudios (231, 236, 237, 239, 240) relacionaron la mejoría de la calidad de vida tras la realización de una cirugía bariátrica con la pérdida de peso. Dicha asociación se hacía más fuerte a partir de los dos años (241). Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró ninguna correlación positiva entre los parámetros antropométricos y las puntuaciones de CSF y CSM, hallazgos también observados en otros estudios (238). Es posible que debido al menor tiempo de seguimiento de nuestro estudio no se haya alcanzado la significación en esas correlaciones.

En nuestro estudio, el porcentaje de paciente que percibió su salud general como regular o mala se redujo a la mitad a los 3 meses de la cirugía. Además, también mejoraron significativamente la función física, el rol físico, el rol emocional, el dolor corporal y la vitalidad sobre todo en los primeros 3 meses tras la cirugía. Sin embargo, la salud mental mejoró en menor medida y a los 6 meses de la cirugía. La función social se mantuvo sin cambios significativos tras la cirugía. Dichos hallazgos fueron similares a los descritos previamente por Diaz-González et al. (237) en un estudio llevado a cabo en población española donde se observó que tras la cirugía bariátrica mejoraron sobre todo la salud general, la función física, el rol físico y la vitalidad. Los autores tampoco observaron mejoría en la función social y la salud mental de los pacientes tras la cirugía.

Previo a la cirugía la mediana del CSF y CSM se encontraba por debajo de 50 (33 y 43 respectivamente), indicando que la calidad de vida relacionada con la salud física y mental de nuestra cohorte de pacientes estaba por debajo de la media. Dichos valores aumentaron significativamente a los 3 meses de la cirugía (47 y 54 respectivamente) y a los 6 meses aumentaron por encima de 50 (52 y 54 respectivamente), indicando una calidad de vida relacionada con la salud física y mental mejor que la media. Dichos hallazgos también se confirmaron al observar que el porcentaje de pacientes con una puntuación baja del CSF y CSM (< 50) antes de la cirugía fue del 84 y 58% respectivamente. Dichos valores se redujeron de forma significativa a los 3 meses (53 y 39% respectivamente) y a los 6 meses (40 y 35% respectivamente) de la cirugía. Estos valores fueron similares a los descritos previamente en la literatura (231, 236-238)

aunque dichos estudios evaluaron la mejoría en la calidad de vida a partir de los 12 meses de la intervención. Nuestro estudio reveló una mejoría en la calidad de vida ya en los primeros 3 meses tras la cirugía bariátrica. Por último, en nuestro estudio, llama la atención que una menor alteración neurológica a nivel basal de los pacientes se asoció con una menor alteración de la salud mental tras la cirugía.

Estos hallazgos subrayan la significativa afectación de la calidad de vida en los pacientes con obesidad y EHmet, especialmente en lo que respecta a la esfera física. Por ello, las intervenciones enfocadas en mejorar la salud física y mental podrían ser clave para optimizar la calidad de vida de estos pacientes.

4. ALTERACIONES EN EL CONSUMO DE ALCOHOL E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

El consumo de alcohol en nuestra cohorte de pacientes fue, en términos generales, bajo antes y después de la cirugía, observando, aun así, un descenso global significativo del consumo tras la misma. Previo a la cirugía aproximadamente un tercio de los pacientes (36%) no consumía nada de alcohol (puntuación del AUDIT = 0), dicho porcentaje prácticamente se duplicó tras la cirugía, 67% a los 3 meses y 71% a los 6 meses de la cirugía. Además, previo a la cirugía, un 6% presentó un consumo perjudicial de alcohol (puntuación del AUDIT ≥ 8). Dicho porcentaje se redujo a los 3 y 6 meses de la cirugía (0 y 2% respectivamente). No se observaron asociaciones significativas entre la puntuación del AUDIT y los valores antropométricos en nuestra cohorte.

Los datos obtenidos en nuestro estudio fueron diferentes a los observados en estudios previos donde el consumo de alcohol basal de los pacientes candidatos a una cirugía bariátrica fue mayor. En el estudio llevado a cabo por Sen et al. (242) hasta un 12% de los pacientes presentaron un consumo perjudicial de alcohol (AUDIT ≥ 8) previo a la cirugía, dicho porcentaje se redujo a los 3 años (10%) pero posteriormente aumentó hasta un 14% a los 4-6 años de la cirugía. De forma similar, Ibrahim et al. (243) no observaron cambios en el consumo de alcohol durante el primer año tras la cirugía

bariátrica. Sin embargo, en el segundo año, las puntuaciones del AUDIT mostraron un aumento, con un incremento promedio del 7–8%. Riedel et al. (244) llevaron a cabo un estudio en 2024 donde se observó una media del AUDIT de 3.4 y un consumo perjudicial de alcohol ($\text{AUDIT} \geq 8$) en el 9.4% de los pacientes tras la cirugía. Además, observaron que una menor pérdida de peso (menor PTP) tras la cirugía se asoció a un mayor riesgo de consumo perjudicial de alcohol. En la revisión sistemática llevada a cabo por Kenkre et al. (205) también se concluyó que, en general, hay un riesgo significativo de desarrollar problemas con el alcohol después de una cirugía bariátrica. Sin embargo, los autores especificaron que dicho riesgo aparecía especialmente en el mediano (1-2 años) y largo plazo (> 2 años). Por último, en el estudio llevado a cabo por Martí et al. (70) en población española, se observó que el 14% de los pacientes con EHmet presentaron un consumo moderado de alcohol (10-13 bebidas/semana para mujeres y 10-20 bebidas/semana para hombres) y el alcohol aumentó el riesgo de fibrosis significativa en una interacción supraaditiva dependiente de la dosis con los factores de riesgo cardiometabólicos. Todos estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar el consumo de alcohol en los pacientes con obesidad y EHmet.

Por una parte, las diferencias observadas respecto a nuestros resultados podrían justificarse porque en nuestra población los pacientes incluidos ya habían sido evaluados y se les ha recomendado abandonar por completo el consumo de alcohol previo a la cirugía. Por otra parte, nuestro estudio únicamente evaluó el consumo de alcohol a corto plazo tras la cirugía. Además, la evaluación con el AUDIT se realizó por el propio paciente en su domicilio, siendo esta una valoración subjetiva, en comparación con la determinación de biomarcadores específicos en sangre, orina o cabello.

En relación con el consumo de alcohol y los diferentes test psicométricos, a los 3 meses de la cirugía los pacientes con una menor puntuación del AUDIT presentaron una mejor puntuación en el PHES. Por tanto, un menor consumo de alcohol tras la cirugía se correlacionó con un mejor nivel neurológico.

5. ALTERACIONES INMUNITARIAS – INFLAMATORIAS E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

En nuestra cohorte de pacientes se observó que los niveles de CX3CL1, IL-6 y CCL20 aumentaron significativamente respecto a los valores basales a los 3 meses de la cirugía. A los 6 meses, los niveles de CX3CL1 y CCL20 se mantuvieron elevados respecto a los niveles basales mientras que los niveles de IL-6 se mantuvieron sin cambios significativos. Comparado con el grupo control, en nuestra cohorte de pacientes los niveles de IL-18, IL-6 y CCL20 fueron altos a nivel basal (únicamente de forma significativa IL-18 e IL-6) y se mantuvieron altos tras la cirugía (únicamente de forma significativa IL-6 y CCL20) mientras que los niveles de TGF β eran bajos y se mantuvieron bajos tras la cirugía, sin diferencias significativas. Sin embargo, los niveles de IL-22 eran altos previos a la cirugía y se redujeron a los 6 meses mientras que los niveles de CX3CL1 eran bajos previos a la cirugía y aumentaron tras la misma, aunque sin diferencias significativas.

Los hallazgos observados en nuestro estudio contrastan con la literatura previa donde la mayoría de estudios (245, 246) refieren un descenso significativo de los niveles de IL-6 tras la cirugía, aunque esa reducción se describe a partir de los 12 meses desde la cirugía. Es posible que, con un mayor tiempo de seguimiento en nuestro estudio, se lograra observar dicho descenso de la IL-6 y que el ascenso inicial esté relacionado con los cambios agudos que suceden durante los primeros meses tras la intervención. Algunos estudios (209, 247) han descrito un papel protector de CX3CL1 al reducir la secreción de glucagón así como al prevenir la muerte celular de las células β pancreáticas consiguiendo restaurar la función de secreción de insulina en condiciones inflamatorias. Esto es importante porque la pérdida de células β está relacionada con enfermedades como la DM. Dichos hallazgos podrían justificar la elevación de CX3CL1 en nuestra población tras la cirugía. El CCL20 contribuye a la inflamación crónica del hígado y la fibrosis mediando la quimiotaxis de las células inmunitarias (213, 248), siendo sus niveles más elevados en los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, a diferencia de lo observado en nuestro estudio donde pacientes sin fibrosis presentan niveles elevados antes y después de la cirugía bariátrica.

Por otra parte, los niveles de IL-18 y TGF β se redujeron de forma estadísticamente significativa a los 3 y 6 meses de la cirugía mientras que los niveles de IL-22 presentaron un descenso estadísticamente significativo a los 6 meses de la cirugía. Dichos hallazgos en relación con la IL-18 y el TGF β concuerdan con estudios previos donde se demostró que los niveles de IL-18 y TGF β se redujeron tras una cirugía bariátrica (249-251). Los niveles de estas citocinas están aumentados en pacientes con obesidad (252, 253) debido al estado de inflamación asociado por lo que una reducción de peso conlleva una disminución de los mismos. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por nuestro grupo (50) no se observó un descenso significativo de los niveles de IL-18 tras la cirugía. Los autores justificaron dichos hallazgos al atribuir a otros tejidos, diferentes al adiposo, los niveles elevados de IL-18. En relación con la IL-22 la mayoría de estudios publicados (254-256) observaron un efecto protector frente a la inflamación, hallazgos que no concuerdan con el descenso observado en nuestra cohorte.

Al evaluar el impacto de la inflamación periférica en la disfunción neurológica se observó que los niveles altos de IL-6 previos a la cirugía predijeron el riesgo de presentar un ANT alterado a los 3 meses de la cirugía mientras que los niveles bajos de TGF β previos a la cirugía predijeron el riesgo de presentar un PHES alterado y un test de Stroop normal a los 6 meses de la cirugía. Por tanto, una mayor carga inflamatoria (niveles elevados de IL-6 y niveles bajos de TGF β) antes de la cirugía podría aumentar el riesgo de presentar alteraciones neurológicas tras la intervención quirúrgica, excepto en la esfera de la velocidad de procesamiento y atención selectiva. Estas diferencias en relación con los niveles de TGF β se podrían explicar por su función proinflamatoria a bajas concentraciones o antiinflamatoria a altas concentraciones (214).

Por otra parte, en nuestra cohorte de pacientes los niveles de IL-22 elevados pre-cirugía se correlacionaron con una peor puntuación en el test de Stroop a los 6 meses y los niveles de IL-6 elevados pre-cirugía con una peor puntuación en el PHES basal y a los 3 meses, en el ANT post-cirugía (3 y 6 meses) y en el test de Stroop a los 3 meses. De forma similar, en un estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo (147) en pacientes

con cirrosis hepática, se observó que la IL-6 y la IL-18 fueron significativamente más altas (2.5 veces y 2.2 veces, respectivamente) en los pacientes con EHM que en aquellos sin EHM y se obtuvieron correlaciones significativas entre los niveles de IL-6 o IL-18 y la puntuación del PHES. En otro estudio de nuestro grupo (126) se observaron niveles más altos de IL-6 e IL-18 en pacientes con enfermedad hepática, sobre todo en pacientes con EHNA y cirrosis hepática. Además, estos niveles de inflamación junto con un amonio elevado podrían inducir alteraciones neurológicas en estos pacientes.

Por tanto, una mayor carga inflamatoria pre-cirugía, en concreto unos niveles elevados de IL-22 e IL-6, se correlacionaron con una peor puntuación en los test psicométricos pre y post-cirugía. Dichos hallazgos concuerdan con otro estudio llevado a cabo en 2023 por nuestro grupo (148) donde la aparición de deterioro cognitivo leve en pacientes con EHNA se asoció con un aumento en los niveles plasmáticos de citocinas, como IL-22 y la IL-6. Sin embargo, también se correlacionaron unos niveles elevados pre-cirugía de CX3CL1 e IL-22 con una mejor puntuación del test d2 previo a la cirugía y a los 3 meses, respectivamente. Estos hallazgos podrían justificarse por el efecto protector descrito en ambas IL sobre los hepatocitos y la inflamación (209, 247, 254-256).

No se conocen los mecanismos por los cuales la IL-6 puede influir en la función cognitiva. La IL-6 altera la transducción de señales asociada a algunos neurotransmisores, modifica la señalización del calcio en neuronas del cerebelo (257) y activa sus receptores en células endoteliales, que transmiten las alteraciones al cerebro conduciendo al deterioro cognitivo y motor (164). Estos efectos de la IL-6 sobre la neurotransmisión podrían estar involucrados en su papel en las alteraciones neurológicas.

6. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA E IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La prevalencia de EHmet en nuestra cohorte de pacientes con obesidad fue elevada (89%) y concordante con lo descrito previamente en la literatura (90%) (33, 34). Dicha prevalencia se redujo al 47% y al 33% a los 3 y 6 meses de realizar la cirugía bariátrica, respectivamente (resolución del 57%).

Nuestros hallazgos fueron consistentes con estudios publicados previamente donde se incluyen datos histológicos antes y después de la cirugía. Los estudios realizados por Lee et al. (117) y Mummadi et al. (258) indicaron que la tasa de mejoría o resolución de la esteatosis, fibrosis, esteatohepatitis, balonización e inflamación fue del 66-92%, 40-66%, 81%, 76% y 50%, respectivamente. Posteriormente, un metaanálisis llevado a cabo en 2022 que incluyó 3751 pacientes (259) concluyó que la tasa de resolución completa de la esteatosis, la balonización, la inflamación y la fibrosis tras una cirugía bariátrica fue del 56%, 49%, 45% y 25%, respectivamente.

Por otra parte, en otro estudio publicado en 2024 (260) que incluyó casi 4.000 pacientes con EHmet (definida por la presencia de esteatosis en la ecografía y un factor de riesgo metabólico) se observó una prevalencia de EHmet del 12% a los 4 años de la cirugía.

La prevalencia de esteatohepatitis metabólica (definida como un NAS >3) y fibrosis significativa en el análisis histológico de nuestra cohorte fue baja comparado con lo descrito en la literatura, 14% vs 30% y 0% vs 5-10%, respectivamente (33, 119, 261, 262).

Nuestra cohorte de pacientes redujo de forma significativa el IMC y el perímetro abdominal tras la cirugía. La cirugía bariátrica supuso una reducción media del IMC de 8.5 y 11.8 kg/m² a los 3 y 6 meses, respectivamente, un porcentaje de EIMCP del 47% y del 64% y un porcentaje de PTP de 19% y de 26%, respectivamente. Dichos resultados fueron comparables a los observados previamente en la literatura (119, 263, 264). Considerando el porcentaje de EIMCP como uno de los índices de calidad en cirugía

bariátrica (95), podríamos afirmar que la cirugía bariátrica resultó ser eficiente en nuestra cohorte de pacientes al haberse registrado un EIMCP medio $> 50\%$ a los 6 meses de la cirugía. En concreto, el 71% de los pacientes presentó un resultado bueno de la cirugía bariátrica ($\text{EIMCP} \geq 50\%$) y un 37% un resultado excelente ($\text{EIMCP} > 65\%$) a los 6 meses de la cirugía. Según los criterios de Larrad (95), uno de los diversos requisitos que deben cumplirse para considerar efectiva una técnica quirúrgica, es la consecución de un $\text{EIMCP} > 50\%$ a los 12 meses de la cirugía. Aunque el presente estudio no ha alcanzado los 12 meses de seguimiento, a corto-medio plazo se obtuvieron indicadores de efectividad adecuados al criterio citado. Sería recomendable reevaluar a los 12 meses de la cirugía para confirmar si se mantienen los indicadores de éxito observados.

A nivel analítico, las enzimas hepáticas en los pacientes con EHmet se encuentran habitualmente dentro del rango de la normalidad (30, 119), como ocurrió en nuestra cohorte de pacientes previo a la cirugía. Lo mismo ocurrió con los índices serológicos calculados en nuestra cohorte (FIB-4, APRI). Tras la cirugía se observó un descenso significativo de los niveles de GGT, manteniéndose dentro del rango de normalidad. Dichos hallazgos ya se han descrito previamente y podrían indicar un reajuste del rango normal real de estos pacientes (119).

Por otro lado, se produjo un ligero aumento de la bilirrubina y fosfatasa alcalina en los pacientes de nuestra cohorte después de la cirugía bariátrica sin alcanzar valores por encima del límite superior de la normalidad. En algún estudio previo se ha descrito casos de disfunción hepática tras un procedimiento bariátrico (265) aunque en estudios posteriores también se ha observado un aumento de los niveles de bilirrubina sin repercusión clínica (119). Nuestros datos tampoco sugirieron que la disfunción hepática fuera particularmente prevalente después de la cirugía bariátrica aunque se recomienda realizar un control de la función hepática en todos los pacientes sometidos a procedimientos bariátricos.

En nuestro estudio también se observó una mejoría global del perfil metabólico con un descenso significativo de los niveles de insulina, índice HOMA, glucemia, HbA1c y triglicéridos tras la cirugía. En los primeros 3 meses de la cirugía el porcentaje de

pacientes con unos niveles de HbA1c patológicos ($\geq 6.5\%$) se redujo más de la mitad, de un 30% a un 11%. Lo mismo ocurrió con los pacientes con un índice HOMA patológico (≥ 2.5), de un 83% a un 44%, y con unos niveles patológicos de triglicéridos (> 150 mg/dL), de un 16% a un 6%. De forma similar, en los estudios llevados a cabo por Mathurin et al. (262) y Navarro et al. (266) también se observó una mejoría analítica significativa tras la cirugía a nivel metabólico (descenso de la glucemia, los triglicéridos, la GGT y el índice HOMA) al año y a los 3-5 años de la cirugía bariátrica.

Los niveles séricos de monocitos, neutrófilos, plaquetas e IgG se encontraban dentro del rango de la normalidad antes de la cirugía. Tras la cirugía, se observó un descenso significativo de dichos niveles pero manteniéndose dentro de valores normales. Según la revisión de Peiseler et al. (207), los monocitos presentan una función proinflamatoria en el daño a los hepatocitos y producen una activación temprana de los macrófagos hepáticos: las células de Kupffer. Por otro lado, los neutrófilos inducen la liberación de proteasas, elastasa, mieloperoxidasa y radicales oxidativos que promueven la esteatohepatitis, incluida la IL-18. Por último, en la esteatosis hepática las plaquetas reclutan de forma temprana células inmunes y forman un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. El descenso de estos grupos celulares (neutrófilos, monocitos, plaquetas, IgG) en nuestra población tras la cirugía podría explicarse por el estado de inflamación crónica asociado a la obesidad y su mejoría tras la pérdida de peso.

Los niveles de amonio en nuestra población a estudio fueron bajos previos y tras la cirugía bariátrica, sin observarse diferencias significativas, hallazgos ya descritos previamente en pacientes con EHGNA (126). Dichos hallazgos se justifican puesto que la acumulación de toxinas como el amonio en sangre ocurre en el contexto de una insuficiencia hepática avanzada y junto a otros factores favorece el desarrollo de la EH (120). Por tanto, el amonio no parece jugar un papel clave en la fisiopatología de las alteraciones neurológicas en este contexto donde probablemente el componente metabólico y la inflamación sistémica sea más importante.

Tras la cirugía bariátrica también se observó un descenso significativo de la elasticidad y la esteatosis hepática, evaluada mediante la elastografía, hecho ya observado en estudios previos (119). A los 6 meses de la cirugía, la presencia de fibrosis avanzada (F3-F4) según la elastografía se redujo significativamente a una décima parte de la población (de 26 a 2%) y la presencia de esteatosis significativa (S2-S3) a menos de la mitad de la población (de 80 a 35%). En el estudio llevado a cabo por Nixdorf et al. (119) también se observó una reducción de la esteatosis significativa, evaluada mediante la elastografía, de 83% a 45%. En un estudio que incluyó 120 pacientes con biopsia y elastografía hepáticas (267) se evaluó la capacidad diagnóstica del CAP para evaluar la esteatosis en individuos con obesidad mórbida. Los autores concluyeron que la medición del CAP mediante la sonda XL es una herramienta no invasiva precisa para evaluar la esteatosis hepática. Además, en otro estudio llevado a cabo por Garg et al. (268) donde también se incluyeron 76 pacientes con datos elastográficos e histológicos antes y después de una cirugía bariátrica, los autores concluyeron que la cirugía bariátrica se asocia a una mejoría significativa de la LSM, el CAP, la esteatohepatitis y la fibrosis siendo la LSM y el CAP herramientas viables y precisas para diagnosticar fibrosis avanzada y esteatosis hepática en individuos con obesidad mórbida. Por tanto, los datos elastográficos obtenidos en nuestro estudio tras la cirugía bariátrica serían comparables a los obtenidos en un análisis histológico.

Al evaluar el impacto de los parámetros histológicos sobre las alteraciones neurológicas respecto el grupo control se observó que únicamente la presencia de microesteatosis aumentó hasta 6 veces el riesgo de presentar una coordinación alterada previo a la cirugía. Como ya se describió previamente en el estudio de Giménez-Garzó et al. (128) y de Wernberg et al. (34) la presencia de inflamación en la histología no se asoció con la disfunción neurológica. Esto concuerda también con los resultados observados previamente en pacientes con cirrosis por Mangas-Losada et al. (269), quienes concluyeron que, más que el grado de la enfermedad hepática, la aparición de EHM dependía de un cambio en los parámetros de inflamación periférica. Por tanto, estos hallazgos sugieren que la aparición de alteraciones neurológicas en la EHmet depende de otros factores adicionales al grado de enfermedad hepática.

Los pacientes de mayor edad (OR 1.1) y los varones (OR 7.4) también presentaron más riesgo de una coordinación alterada pre y post-cirugía mientras que las mujeres presentaron hasta 12 veces más riesgo de una velocidad de procesamiento y atención selectiva alteradas, comparado con el grupo control. Dichos hallazgos se pueden justificar debido a que los pacientes ancianos y las mujeres presentan menor masa muscular y mayor riesgo de sarcopenia, hallazgos que en estudios previos se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar deterioro neurológico (184, 185). Sin embargo, en el estudio de Wernberg et al. (34) ser varón también se asoció a un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Estos hallazgos podrían sugerir que el cerebro masculino es de alguna manera más susceptible a los trastornos metabólicos e inflamatorios en la obesidad (270). En nuestra cohorte, la edad también se correlacionó con una peor concentración, velocidad de procesamiento y atención selectiva-sostenida pre y post-cirugía.

En relación al tratamiento crónico, comparado con el grupo control, los pacientes en tratamiento antidiabético presentaron aproximadamente 6 veces más riesgo de alteración de la velocidad de procesamiento y atención selectiva pre y post-cirugía así como 4 veces más riesgo de alteración de la coordinación post-cirugía. Sin embargo, el tratamiento para la DM, en concreto la metformina, se asoció con un menor riesgo de presentar alteración en la fluidez semántica post-cirugía. Los pacientes en tratamiento dislipémico presentaron entre 3 y 4 veces más riesgo de alteración de la coordinación pre y post-cirugía. Sin embargo, los pacientes que recibían betabloqueantes presentaron menor riesgo de alteración de la fluidez semántica pre-cirugía. Dichos hallazgos podrían estar sesgados puesto que no se puede distinguir si las alteraciones observadas fueron debidas al tratamiento pautado o a la enfermedad subyacente. Además, según la literatura existente, el tratamiento antidiabético se ha asociado a mejorías a nivel cognitivo en pacientes con demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson (271-273). En relación al tratamiento dislipémico los estudios publicados son contradictorios sobre su efecto positivo, negativo o neutro sobre el deterioro cognitivo (274, 275). Otros estudios también observaron un beneficio del tratamiento betabloqueante en los pacientes con deterioro cognitivo (276).

Al evaluar los parámetros analíticos, los pacientes con niveles basales más elevados de plaquetas, GGT, neutrófilos y triglicéridos, así como aquellos pacientes con DM definida por una HbA1c basal alterada ($\geq 6.5\%$) presentaron mayor riesgo de alteración neurológica pre y post-cirugía sobre todo en las áreas de velocidad de procesamiento, atención selectiva, coordinación y fluidez semántica. Además, los pacientes con unos niveles basales más elevados de albúmina presentaron menos riesgo de alteración neurológica post-cirugía. Por tanto, aquellos pacientes con mayor carga inflamatoria (plaquetas y neutrófilos elevados), alteración hepática (GGT elevada, albúmina baja) y peor perfil metabólico (triglicéridos elevados y la presencia de DM) presentaron más riesgo de alteraciones neurológicas pre y post-cirugía comparado con el grupo control.

En nuestra cohorte de pacientes, unos niveles más elevados de LDL basales se asociaron con un menor riesgo de presentar un test de coordinación bimanual alterado pre-cirugía y un test de Stroop alterado a los 3 meses. De forma similar en el estudio llevado a cabo por Wernberg et al. (34) se observó que un mayor nivel de LDL redujo el riesgo de estar en el grupo con deterioro cognitivo. Se desconoce la base de esta asociación, el cerebro es el órgano más rico en colesterol del cuerpo, y sus niveles parecen ser independientes del de los tejidos periféricos puesto que la barrera hematoencefálica previene la captación de colesterol unido a lipoproteínas (277). Algunos estudios sugieren que, aunque unos niveles bajos de LDL reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares, también podrían estar asociados con un deterioro cognitivo más rápido dependiente de la edad (278, 279).

En el estudio de Giménez-Garzó et al. (157) también se evaluó la influencia de algunas comorbilidades en la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con EHGNA. Los autores concluyeron que la presencia de DM y síndrome metabólico aumentó la prevalencia de alteraciones neurológicas (del 27 al 38% y del 28 al 37%, respectivamente) mientras que la hipertensión arterial o la dislipemia no parecieron afectar significativamente la prevalencia de alteraciones neurológicas.

En nuestra población, la pérdida de peso tras la cirugía no se asoció con la mejoría cognitiva de los pacientes. Sin embargo, en nuestra cohorte llama la atención que de los pacientes con un ANT normal a los 6 meses de la cirugía, la mayoría (72 y 81%) presentaron un resultado bueno ($EIMC \geq 50\%$) y un resultado excelente ($EIMC > 65\%$) de la cirugía bariátrica. Por otro lado, de los pacientes con un ANT alterado a los 6 meses de la cirugía, una minoría (28 y 19%) había alcanzado un $EIMC \geq 50\%$ y $> 65\%$ respectivamente. Por tanto, los pacientes que alcanzaron mayor pérdida de peso tras la cirugía, expresado mediante el EIMCP, presentaron una tendencia a una mejoría neurológica, sobre todo en la fluidez semántica. Es posible que aumentando el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento sí se obtendrían resultados significativos.

Al evaluar las correlaciones de las variables analíticas con las diferentes puntuaciones de los test psicométricos de nuestra cohorte se observaron unos resultados muy heterogéneos y sin poder demostrar causalidad. Destaca que los pacientes con mayores niveles de insulina y HbA1c basales presentaron peor coordinación, velocidad de procesamiento y atención selectiva pre y post-cirugía aunque en otras áreas la correlación fue positiva. Al evaluar los lípidos (colesterol total, LDL y triglicéridos) también se observó una correlación positiva con las puntuaciones de diferentes test psicométricos pre y post-cirugía, hallazgos ya justificados por Wernberg et al. (34), mientras que unos niveles de triglicéridos basales más elevados se correlacionaron con peor puntuación en el PHES post-cirugía y unos niveles más elevados de LDL basales con una mayor interferencia en el test de Stroop post-cirugía. Dicha heterogeneidad de resultados podría estar en relación al tratamiento recibido antes y después de la cirugía, efecto que no fue evaluado en nuestro estudio. Los niveles elevados de las transaminasas basales, GOT y GGT, se correlacionaron con mayor afectación neurológica a diferencia de lo que ocurrió con la GPT. De nuevo, los pacientes con más carga inflamatoria en el hemograma basal (niveles elevados de neutrófilos, monocitos y plaquetas) se correlacionaron con una mayor afectación neurológica en la mayoría de las esferas, en consonancia con lo descrito previamente.

Los niveles elevados de amonio basal se correlacionaron con una peor coordinación pre y post-cirugía así como una mayor interferencia en el test de Stroop

post-cirugía. Por otra parte, los niveles elevados de amonio post-cirugía se correlacionaron con una peor puntuación del PHES pre-cirugía. Dicha correlación ya se sugirió en el estudio llevado a cabo por Felipo et al. (126).

Por último, llama la atención que los pacientes con mayor esteatosis en la elastografía hepática (CAP basal elevado) presentaron una peor velocidad de procesamiento y atención selectiva post-cirugía.

7. EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA NEUROLÓGICA TRAS LA CIRUGÍA

En el análisis multivariable se observó que una mayor edad, unos niveles más elevados de IL-6 basal y la DM se asociaron con un mayor riesgo de deterioro neurológico tras la cirugía bariátrica, evaluado mediante el ANT.

La inflamación es uno de los procesos más importantes que promueven el desarrollo del deterioro cognitivo (280, 281). En la obesidad y la EHmet se produce un estado de inflamación crónica como consecuencia del desequilibrio de citocinas y adipocitocinas (47, 49, 50), entre ellas la IL-6, que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica dando lugar a neuroinflamación y disfunción del hipocampo (155, 156), siendo el hipocampo el responsable de la memoria y el aprendizaje de los individuos.

Por otra parte, las enfermedades del hígado y del cerebro comparten factores de riesgo metabólicos tales como la resistencia a la insulina, la DM, la hipertensión arterial, el sobrepeso, el sedentarismo y la dislipidemia (282). Estos factores con frecuencia coexisten también con la EHmet y se han asociado con un empeoramiento de la enfermedad de pequeños vasos cerebrales, lo que resulta en lesiones de la sustancia blanca, microhemorragias cerebrales y atrofia cerebral. Además, la EHmet se caracteriza por una mayor inflamación que induce la actividad plaquetaria, un estado pro-

coagulante y una disfunción endotelial, lo que también podría llevar a cambios en los vasos cerebrales (153, 283).

Como se ha comentado previamente, en los estudios de Weinstein et al. (137) y Yu et al. (129) los autores observaron que la disfunción cognitiva en pacientes con EHGNA/EHGmet estaba asociada a la presencia de prediabetes/DM tipo 2. Un factor común en individuos con EHmet y DM tipo 2 es la resistencia a la insulina. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a la insulina podría ser un factor importante en la relación entre la EHmet y las alteraciones neurológicas. Además, la resistencia a la insulina no solo afecta al hígado o al metabolismo, sino que también se ha asociado a otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer (152, 281, 284), donde uno de los síntomas más relevantes es el deterioro cognitivo. En otro estudio (285), en un modelo animal, se observó que un aumento en la resistencia a la insulina condujo al desarrollo tanto de EHNA como de enfermedad de Alzheimer. Por tanto, nuestro estudio, junto con estudios previos, sugiere que podría existir un vínculo entre los trastornos metabólicos (como la EHmet y la DM tipo 2) y las enfermedades cognitivas, en el cual la resistencia a la insulina podría desempeñar un papel central.

8. LIMITACIONES

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral pudo dificultar la obtención de significación en los análisis estadísticos. Previo al inicio del estudio se realizó un cálculo del tamaño muestral para el objetivo principal. Considerando una frecuencia del 70% de alteraciones neurológicas en pacientes con obesidad mórbida y EHmet y una mejora del 50% tras la cirugía se obtuvo un tamaño muestral de 48 pacientes. Finalmente, en nuestro estudio, se incluyeron un total de 59 pacientes que firmaron el consentimiento informado, de los cuales 53 pacientes completaron el seguimiento a los 3 meses. Utilizando como test de referencia el ANT, que es el recomendado en la guía de la EASL (177), se observó que estas proporciones se cumplieron de forma bastante aproximada, del 63% previo a la cirugía al 35% de alteraciones neurológicas tras la cirugía. Por tanto, el tamaño muestral fue suficiente

para el objetivo principal. Dicho tamaño muestral se calculó para el objetivo principal, es posible que algunos objetivos secundarios requirieran un tamaño muestral superior.

En segundo lugar, al tratarse de un estudio observacional, la elasticidad y la esteatosis hepática se determinaron tras la cirugía mediante métodos no invasivos (escalas serológicas, elastografía hepática). Por tanto, no se evaluaron directamente los cambios en la inflamación o la fibrosis hepática a nivel histológico y no se pudo extrapolar con total seguridad si los cambios en los parámetros no invasivos reflejaron verdaderamente una regresión de la inflamación y de la fibrosis o existían otros factores de confusión. Sin embargo, según las recomendaciones de la guía EASL 2024 (18), la biopsia hepática no es adecuada para controlar la evolución de la enfermedad o la respuesta al tratamiento en la práctica clínica habitual debido a su invasividad y a las limitaciones relacionadas con el procedimiento. Por ello, se recomienda el uso de métodos no invasivos que combinen valores elastográficos, parámetros sanguíneos y datos antropométricos. Además, diversos estudios que incluyen datos histológicos y elastográficos han confirmado la capacidad diagnóstica del CAP para evaluar la esteatosis hepática (267, 268). Cabe destacar que, si bien la EHmet fue prevalente en la cohorte incluida en este estudio, la prevalencia de esteatohepatitis metabólica fue baja y ningún paciente presentó criterios histológicos de cirrosis hepática.

Por último, nuestro estudio solo examinó los cambios a corto y medio plazo tras la cirugía puesto que es el periodo donde se produce la mayor pérdida de peso y la mayor parte de los cambios metabólicos, como ya se ha descrito en la literatura (119). Sin embargo, pasados los 6 meses (hasta los 5 años tras la cirugía) se siguen produciendo cambios significativos a nivel metabólico, tal como se observó en los estudios llevados a cabo por Mathurin et al. (262) y Navarro et al. (266). Por tanto, se requieren estudios adicionales tras la cirugía bariátrica durante un período de seguimiento más largo.

IX. CONCLUSIONES

- 1- En los pacientes con obesidad mórbida y EHmet se observa una mejoría neurológica (cognitiva y motora) tras la realización de una cirugía bariátrica. Por tanto, la cirugía bariátrica, más allá de las intervenciones nutricionales y de estilo de vida, podría tener un papel importante para contrarrestar el deterioro neurológico en pacientes con EHmet y obesidad mórbida.
- 2- La prevalencia de alteraciones neurológicas en los pacientes con obesidad mórbida y EHmet es elevada. Dicha prevalencia se relaciona con una mayor carga inflamatoria (plaquetas y neutrófilos elevados), mayor alteración hepática (GGT elevada) y el tratamiento para la DM.
- 3- En los pacientes con obesidad mórbida y EHmet se observa una mejoría de la calidad de vida, sobre todo en la esfera física, ya en los primeros tres meses tras la realización de una cirugía bariátrica.
- 4- El consumo de alcohol en pacientes con obesidad mórbida y EHmet sometidos a una cirugía bariátrica es bajo antes y después de la misma.
- 5- Tras una cirugía bariátrica se produce una mejoría global del perfil metabólico, de la función hepática y de los parámetros elastográficos.
- 6- Los individuos con microesteatosis en el análisis histológico, mayor carga inflamatoria (IL-6, plaquetas y neutrófilos elevados; TGF β bajo), mayor alteración hepática (GGT elevada, albúmina baja) y peor perfil metabólico (triglicéridos elevados y HbA1c alterada) en el análisis sanguíneo presentan más riesgo de alteraciones neurológicas tras una cirugía bariátrica. En concreto, en el *Animal Naming Test*, la edad, la IL-6 y la presencia de DM se asocian con un mayor riesgo de alteración neurológica tras la cirugía.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Current opinion in pediatrics*. 2005;17(5):636-41.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(16):1221-31.
3. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(12):2809-17. e28.
4. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, et al. The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *The Lancet*. 2022;399(10319):61-116.
5. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2024.
6. Fassio E, Álvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004;40(4):820-6.
7. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of obesity & metabolic syndrome*. 2022;31(1):17.
8. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen I, Christoffersen P, Jensen L, Sørensen T, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53(5):750-5.
9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
10. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American journal of medicine*. 1999;107(5):450-5.
11. Carli F, Della Pepa G, Sabatini S, Puig AV, Gastaldelli A. Lipid metabolism in MASLD and MASH: From mechanism to the clinic. *JHEP Reports*. 2024;10:1185.
12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
13. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Current opinion in lipidology*. 2005;16(4):421-7.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ, editors. Nonalcoholic steatohepatitis Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 1980: Elsevier.
15. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Progress in liver diseases*. 1986;8:283-98.
16. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. e1.

17. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
18. Tacke F, Horn P, Wong VW-S, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*. 2024.
19. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74-80.
20. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22(6):1714-9.
21. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012;56(3):943-51.
22. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 1999;94(9):2467-74.
23. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
24. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82.
25. Pozo Maroto Ed. Caracterización de la prevalencia y morbi-mortalidad de la enfermedad hepática grasa no alcohólica: Estudio prospectivo longitudinal de una cohorte de pacientes con colelitiasis. 2024.
26. Lee C-m, Yoon EL, Kim M, Kang B-K, Cho S, Nah E-H, et al. Prevalence, distribution, and hepatic fibrosis burden of the different subtypes of steatotic liver disease in primary care settings. *Hepatology*. 2024;79(6):1393-400.
27. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, Victor DW, Mylonakis E, Nouredin M. Prevalence of steatotic liver disease (MASLD, MetALD, and ALD) in the United States: NHANES 2017–2020. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(6):1330-2. e4.
28. Schneider CV, Schneider KM, Raptis A, Huang H, Trautwein C, Loomba R. Prevalence of at-risk MASH, Met ALD and alcohol-associated steatotic liver disease in the general population. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2024;59(10):1271-81.
29. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(12):2062-70.
30. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015;313(22):2263-73.
31. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(11):686-90.
32. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85.

33. Veteläinen R, van Vliet A, Gouma DJ, van Gulik TM. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Annals of surgery*. 2007;245(1):20-30.
34. Wernberg CW, Grønkjær LL, Jacobsen BG, Chandran VI, Krag A, Graversen JH, et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment in obesity and NAFLD. *Hepatology communications*. 2023;7(7):e00203.
35. Andersen T, Christoffersen P, Gluud C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study. *International journal of obesity*. 1984;8(2):107-15.
36. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
37. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(1):24-32.
38. Aller R, Calleja JL, Crespo J, Romero-Gómez M, Turnes J, Benmarzouk-Hidalgo OJ, et al. Advanced fibrosis associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in Spain: results of a Delphi study. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2024;47(4):337-46.
39. Calleja JL, Rivera-Esteban J, Aller R, Hernández-Conde M, Abad J, Pericàs JM, et al. Prevalence estimation of significant fibrosis because of NASH in Spain combining transient elastography and histology. *Liver International*. 2022;42(8):1783-92.
40. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
41. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertension Research*. 2010;33(6):638-43.
42. Chang Y, Jung H-S, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2016;111(8):1133-40.
43. Murray CJ, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet*. 2020;396(10258):1223-49.
44. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ global health*. 2022;7(9):e009773.
45. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of hepatology*. 2023;79(2):516-37.
46. Calleja JL, Crespo J, Romero-Gómez M. Plan Nacional de Salud Hepática. *Retos*. 2032. 2024.
47. Chen B-Y, Tie R, Qu P, Zhu M-Z, Zhu X-X, Jin J, et al. Vasonatin peptide, a new regulator of adiponectin and interleukin-6 production in adipocytes. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34:742-6.
48. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*. 2008;15(2):91-101.
49. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009;50(3):957-69.

50. Felipo V, Urios A, García-Torres ML, El Mili N, del Olmo JA, Civera M, et al. Alterations in adipocytokines and cGMP homeostasis in morbid obesity patients reverse after bariatric surgery. *Obesity*. 2013;21(2):229-37.
51. Chackeleivicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, Rosso N. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(41):9096.
52. Gadd VL, Patel PJ, Jose S, Horsfall L, Powell EE, Irvine KM. Altered peripheral blood monocyte phenotype and function in chronic liver disease: implications for hepatic recruitment and systemic inflammation. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157771.
53. Batts KP, Ludwig J. An update on terminology and reporting. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(12):1409-17.
54. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
55. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.
56. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
57. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20.
58. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):257-64.
59. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *American journal of clinical pathology*. 2005;123(3):382-7.
60. Larson SP, Bowers SP, Palekar NA, Ward JA, Pulcini JP, Harrison SA. Histopathologic variability between the right and left lobes of the liver in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y bypass. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(11):1329-32.
61. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
62. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
63. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
64. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and validation of hepamet fibrosis scoring system—a simple, noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(1):216-25. e5.
65. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *Journal of hepatology*. 2013;59(2):236-42.

66. Panel CPG, Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update. *Journal of hepatology*. 2021;75(3):659-89.
67. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(8):714-25.
68. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2017;112(5):740-51.
69. Staufer K, Huber-Schönauer U, Strebing G, Pimingstorfer P, Suesse S, Scherzer T-M, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2022;77(4):918-30.
70. Marti-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gomez E, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Del Barrio M, et al. Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2024.
71. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdominal Radiology*. 2022;1-14.
72. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease-Where do we stand? *World journal of gastroenterology*. 2016;22(32):7236.
73. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.
74. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology*. 2017;66(5):1022-30.
75. Pavlov C, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Gluud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(5):575-85.
76. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII–renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2022;76(4):959-74.
77. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Samala N, Chalasani N. CAP and LSM as determined by VCTE are independent predictors of all-cause mortality in the US adult population. *Hepatology*. 2023;77(4):1241-52.
78. Pirmoazen AM, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277.
79. Cassinotto C, Boursier J, Paisant A, Guiu B, Irlès-Depe M, Canivet C, et al. Transient versus two-dimensional shear-wave elastography in a multistep strategy to detect advanced fibrosis in NAFLD. *Hepatology*. 2021;73(6):2196-205.

80. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2021;75(4):770-85.
81. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501.
82. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct comparison of US and MR elastography for staging liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(4):908-17. e11.
83. Alkhouri N, Beyer C, Shumbayawonda E, Andersson A, Yale K, Rolph T, et al. Decreases in liver cT1 accurately reflect histological improvement induced by therapies in MASH: a multi-centre pooled cohort analysis. *medRxiv*. 2024:2024.02. 28.24302571.
84. Qadri S, Vartiainen E, Lahelma M, Porthan K, Tang A, Idilman IS, et al. Marked difference in liver fat measured by histology vs. magnetic resonance-proton density fat fraction: A meta-analysis. *JHEP reports*. 2024;6(1):100928.
85. Nouredin M, Truong E, Gornbein JA, Saouaf R, Guindi M, Todo T, et al. MRI-based (MAST) score accurately identifies patients with NASH and significant fibrosis. *Journal of hepatology*. 2022;76(4):781-7.
86. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan W-K, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(4):362-73.
87. Jung J, Loomba RR, Imajo K, Madamba E, Gandhi S, Bettencourt R, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut*. 2021;70(10):1946-53.
88. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, et al. Liver stiffness on magnetic resonance elastography and the MEFIB index and liver-related outcomes in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of individual participants. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1079-89. e5.
89. Kim BK, Tamaki N, Imajo K, Yoneda M, Sutter N, Jung J, et al. Head-to-head comparison between MEFIB, MAST, and FAST for detecting stage 2 fibrosis or higher among patients with NAFLD. *Journal of hepatology*. 2022;77(6):1482-90.
90. Castera L, Garteiser P, Laouenan C, Vidal-Trécan T, Vallet-Pichard A, Manchon P, et al. Prospective head-to-head comparison of non-invasive scores for diagnosis of fibrotic MASH in patients with type 2 diabetes. *Journal of Hepatology*. 2024.
91. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(21):2063-72.
92. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78. e5.
93. Malespin MH, Barritt IV AS, Watkins SE, Schoen C, Tincopa MA, Corbin KD, et al. Weight loss and weight regain in usual clinical practice: results from the TARGET-NASH observational cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(10):2393-5. e4.

94. Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obesity Surgery*. 2003;13(2):159-60.
95. Larrad Á, Sánchez-Cabezudo C. Indicadores de calidad en cirugía bariátrica y criterios de éxito a largo plazo. *Cirugía Española*. 2004;75(5):301-4.
96. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(6):497-509.
97. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184-96.
98. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and- δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-59. e5.
99. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13(1):28.
100. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1113-24.
101. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
102. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018;67(2):549-59.
103. Scorletti E, Creasy KT, Vujkovic M, Vell M, Zandvakili I, Rader DJ, et al. Dietary vitamin E intake is associated with a reduced risk of developing digestive diseases and nonalcoholic fatty liver disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2022;117(6):927-30.
104. Zamboni S, Romanato G, Sartore G, Marin R, Busetto L, Zanoni S, et al. Bariatric surgery improves atherogenic LDL profile by triglyceride reduction. *Obesity surgery*. 2009;19:190-5.
105. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10271):293-304.
106. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-42.
107. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surgical endoscopy*. 2020;34:2332-58.

108. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, et al. Determinants of diabetes remission and glycemic control after bariatric surgery. *Diabetes care*. 2016;39(1):166-74.
109. Elsaid MI, Li Y, Bridges JF, Brock G, Minacapelli CD, Rustgi VK. Association of bariatric surgery with cardiovascular outcomes in adults with severe obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Network Open*. 2022;5(10):e2235003-e.
110. Sjöholm K, Carlsson LM, Svensson P-A, Andersson-Assarsson JC, Kristensson F, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with cancer incidence in patients with obesity and diabetes: long-term results from the Swedish obese subjects study. *Diabetes Care*. 2022;45(2):444-50.
111. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L-C, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-301. e5.
112. Manco M, Mosca A, De Peppo F, Caccamo R, Cutrera R, Giordano U, et al. The benefit of sleeve gastrectomy in obese adolescents on nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2017;180:31-7. e2.
113. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Annals of surgery*. 2005;242(4):610-20.
114. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *Jama*. 2019;322(13):1271-82.
115. 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(20):2031-42.
116. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *Jama*. 2018;320(15):1570-82.
117. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(6):1040-60. e11.
118. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric–metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet*. 2023;401(10390):1786-97.
119. Nixdorf L, Hartl L, Ströhl S, Felsenreich DM, Mairinger M, Jedamzik J, et al. Rapid improvement of hepatic steatosis and liver stiffness after metabolic/bariatric surgery: a prospective study. *Scientific Reports*. 2024;14(1):17558.
120. Méndez XA, Boscán CAG, Acuña MFC, Umaña MB. Encefalopatía hepática como complicación potencialmente mortal de la cirrosis: una revisión exhaustiva. 2023.
121. Allampati S, Mullen KD. Nomenclature and definition of hepatic encephalopathy—An update. *Clinical Liver Disease*. 2015;5(3):68-70.
122. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.

123. Bajaj JS, Duarte-Rojo A, Xie JJ, Acharya C, Wade JB, Robles C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and mild cognitive impairment worsen quality of life in elderly patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(13):3008-16.e2.
124. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schöler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *Journal of hepatology*. 2004;41(5):845-51.
125. Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology*. 2008;48(2):541-9.
126. Felipo V, Urios A, Montesinos E, Molina I, Garcia-Torres ML, Civera M, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2012;27(1):51-8.
127. Kjærgaard K, Mikkelsen ACD, Wernberg CW, Grønkjær LL, Eriksen PL, Damholdt MF, et al. Cognitive dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease—current knowledge, mechanisms and perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):673.
128. Giménez-Garzó C, Fiorillo A, Ballester-Ferré M-P, Gallego J-J, Casanova-Ferrer F, Urios A, et al. A new score unveils a high prevalence of mild cognitive impairment in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2806.
129. Yu Q, He R, Jiang H, Wu J, Xi Z, He K, et al. Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cognitive impairment. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2022;10(6):1034.
130. Golubeva JA, Sheptulina AF, Yafarova AA, Mamutova EM, Kiselev AR, Drapkina OM, editors. Reduced quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease may be associated with depression and fatigue. *Healthcare*; 2022: MDPI.
131. George ES, Sood S, Daly RM, Tan S-Y. Is there an association between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function? A systematic review. *BMC geriatrics*. 2022;22(1):47.
132. Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, Hernaez R, Chang Y, Kim C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology*. 2016;86(12):1136-42.
133. Takahashi A, Kono S, Wada A, Oshima S, Abe K, Imaizumi H, et al. Reduced brain activity in female patients with non-alcoholic fatty liver disease as measured by near-infrared spectroscopy. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174169.
134. Tuttolomondo A, Petta S, Casuccio A, Maida C, Corte VD, Daidone M, et al. Reactive hyperemia index (RHI) and cognitive performance indexes are associated with histologic markers of liver disease in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a case control study. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17:1-12.
135. Filipović B, Marković O, Đurić V, Filipović B. Cognitive changes and brain volume reduction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018(1):9638797.
136. Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(8):944-50.

137. Weinstein AA, de Avila L, Paik J, Golabi P, Escheik C, Gerber L, et al. Cognitive performance in individuals with non-alcoholic fatty liver disease and/or type 2 diabetes mellitus. *Psychosomatics*. 2018;59(6):567-74.
138. An K, Starkweather A, Sturgill J, Salyer J, Sterling RK. Association of CTRP13 with liver enzymes and cognitive symptoms in nonalcoholic fatty liver disease. *Nursing research*. 2019;68(1):29-38.
139. Weinstein G, Davis-Plourde K, Himali JJ, Zelber-Sagi S, Beiser AS, Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study. *Liver International*. 2019;39(9):1713-21.
140. Gerber Y, VanWagner LB, Yaffe K, Terry JG, Rana JS, Reis JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function in middle-aged adults: the CARDIA study. *BMC gastroenterology*. 2021;21:1-9.
141. Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neuroscience research*. 2016;111:1-12.
142. Damulin I. Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(2):89-93.
143. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5:S42-S8.
144. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(48):5446.
145. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2001;96(9):2718-23.
146. Meroni M, Longo M, Paolini E, Dongiovanni P. A narrative review about cognitive impairment in Metabolic Dysfunction–Associated Liver Disease (MASLD): Another matter to face through a holistic approach. *Journal of Advanced Research*. 2024.
147. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, Del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(3):272-9.
148. Fiorillo A, Gallego J-J, Casanova-Ferrer F, Giménez-Garzó C, Urios A, Ballester M-P, et al. Mild Cognitive Impairment Is Associated with Enhanced Activation of Th17 Lymphocytes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):10407.
149. Ballester MP, Tranah TH, Balcar L, Fiorillo A, Ampuero J, Kerbert AJ, et al. Development and validation of the AMMON-OHE model to predict risk of overt hepatic encephalopathy occurrence in outpatients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2023;79(4):967-76.
150. Tranah TH, Ballester M-P, Carbonell-Asins JA, Ampuero J, Alexandrino G, Caracostea A, et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2022;77(6):1554-63.
151. Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*. 2020;24(2):175-88.
152. Keltz TJ, Dashek RJ, Arnold WD, Rector RS, editors. *Emerging links between nonalcoholic fatty liver disease and neurodegeneration*. *Seminars in Liver Disease*; 2023: Thieme Medical Publishers, Inc.

153. Gonzalez-Franquesa A, Gama-Perez P, Kulis M, Szczepanowska K, Dahdah N, Moreno-Gomez S, et al. Remission of obesity and insulin resistance is not sufficient to restore mitochondrial homeostasis in visceral adipose tissue. *Redox Biology*. 2022;54:102353.
154. LeFort KR, Rungratanawanich W, Song B-J. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2024;81(1):34.
155. de Paula GC, Brunetta HS, Engel DF, Gaspar JM, Velloso LA, Engblom D, et al. Hippocampal function is impaired by a short-term high-fat diet in mice: Increased blood–brain barrier permeability and neuroinflammation as triggering events. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15:734158.
156. Miao Y, Zhang B, Sun X, Ma X, Fang D, Zhang W, et al. The presence and severity of NAFLD are associated with cognitive impairment and hippocampal damage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(12):3239-49.
157. Felipo V, Urios A, Giménez-Garzó C, Cauli O, Andrés-Costa M-J, González O, et al. Non invasive blood flow measurement in cerebellum detects minimal hepatic encephalopathy earlier than psychometric tests. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(33):11815.
158. Balzano T, Forteza J, Molina P, Giner J, Monzó A, Sancho-Jiménez J, et al. The cerebellum of patients with steatohepatitis shows lymphocyte infiltration, microglial activation and loss of Purkinje and granular neurons. *Scientific reports*. 2018;8(1):3004.
159. Umemura T, Kawamura T, Umegaki H, Mashita S, Kanai A, Sakakibara T, et al. Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(11):1186-94.
160. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Ferrandez A, Rodrigo JM, et al. Activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in lymphocytes correlates with minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Journal of molecular medicine*. 2007;85:237-45.
161. Magaki S, Yellon SM, Mueller C, Kirsch WM. Immunophenotypes in the circulation of patients with mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*. 2008;42(3):240-6.
162. Saresella M, Calabrese E, Marventano I, Piancone F, Gatti A, Alberoni M, et al. Increased activity of Th-17 and Th-9 lymphocytes and a skewing of the post-thymic differentiation pathway are seen in Alzheimer's disease. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(3):539-47.
163. Liu J, Gong N, Huang X, Reynolds AD, Mosley RL, Gendelman HE. Neuromodulatory activities of CD4+ CD25+ regulatory T cells in a murine model of HIV-1-associated neurodegeneration. *The Journal of Immunology*. 2009;182(6):3855-65.
164. Rummel C, Sachot C, Poole S, Luheshi GN. Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(5):R1316-R26.
165. Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic*. 2011;12(12):1659-68.

166. Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*. 2015;13(1):17-24.
167. Gupta A, Pulliam L. Exosomes as mediators of neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:1-10.
168. Quek C, Hill AF. The role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017;483(4):1178-86.
169. Rani A, O'Shea A, Ianov L, Cohen RA, Woods AJ, Foster TC. miRNA in circulating microvesicles as biomarkers for age-related cognitive decline. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:323.
170. Goldbecker A, Weissenborn K, Shahrezaei GH, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013;62(10):1497-504.
171. Nabi E, Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Current gastroenterology reports*. 2014;16:1-8.
172. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver International*. 2009;29(6):789-96.
173. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver international*. 2009;29(5):629-35.
174. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017;66(1):198-208.
175. Agarwal A, Taneja S, Chopra M, Duseja A, Dhiman R. Animal Naming Test—a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clinical and experimental hepatology*. 2020;6(2):116-24.
176. Ortiz-Treviño JF, Kuljacha-Gastélum AL, Tovar-Durán A, Wade-Isidro ME. Stroop test, Quickstroop, and the 1-min animal naming test for minimal hepatic encephalopathy diagnosis: A multicenter study in Mexico. *Annals of Hepatology*. 2024;29(6):101531.
177. Montagnese S, Rautou P-E, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2022;77(3):807-24.
178. Golden C. Stroop. Test de colores y palabras Madrid: Tea Ediciones. 1994.
179. Brickenkamp R, Cubero NS. D2: test de atención: Tea Madrid; 2002.
180. Díaz Gerevini GT, Priotto SE, Barotto NN, Astorquiza PL, Barbosa C, López P, et al. Relación entre el síndrome metabólico y la salud cerebral. 2023.
181. Anwar N, Tucker WJ, Puzziferri N, Samuel TJ, Zaha VG, Lingvay I, et al. Cognition and brain oxygen metabolism improves after bariatric surgery-induced weight loss: A pilot study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:954127.
182. Trivedi HD, Tapper EB. Interventions to improve physical function and prevent adverse events in cirrhosis. *Gastroenterology report*. 2018;6(1):13-20.
183. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Nutrition assessment and management in patients with cirrhosis and cognitive impairment: a comprehensive review of literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(10):2842.

184. Nardelli S, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L. Sarcopenia and cognitive impairment in liver cirrhosis: A viewpoint on the clinical impact of minimal hepatic encephalopathy. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(35):5257.
185. Huerta CG, Ortega JD, Casado AA, Mateos RM. Encefalopatía hepática. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2024;14(10):568-73.
186. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of hepatology*. 2019;70(1):172-93.
187. Coaguila Gonzales NS. Revisión crítica: Efecto de la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada en la evolución de la cirrosis hepática en adultos. 2021.
188. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
189. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Jiang L-M, Chen Y-P, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(11):1064-70.
190. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(3):549-59.
191. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(8):1329-35.
192. Ballester M-P, Gallego J-J, Fiorillo A, Casanova-Ferrer F, Giménez-Garzó C, Escudero-García D, et al. Metabolic syndrome is associated with poor response to rifaximin in minimal hepatic encephalopathy. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2463.
193. Younossi ZM, Golabi P, Henry L. A comprehensive review of patient-reported outcomes in patients with chronic liver diseases. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019;53(5):331-41.
194. Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Tsermpini E-E, Diamantopoulou G, Triantos C. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of psychosomatic research*. 2018;112:73-80.
195. Cortesi PA, Conti S, Scalone L, Jaffe A, Ciaccio A, Okolicsanyi S, et al. Health related quality of life in chronic liver diseases. *Liver International*. 2020;40(11):2630-42.
196. Vachliotis I, Goulas A, Papaioannidou P, Polyzos SA. Nonalcoholic fatty liver disease: lifestyle and quality of life. *Hormones*. 2022:1-9.
197. Rabiee A, Ximenes RO, Nikayin S, Hickner A, Juthani P, Rosen RH, et al. Factors associated with health-related quality of life in patients with cirrhosis: a systematic review. *Liver International*. 2021;41(1):6-15.
198. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. *JHEP Reports*. 2022;4(9):100525.
199. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Charlton M, Loomba R, Myers RP, et al. Improvement of hepatic fibrosis and patient-reported outcomes in non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib. *Liver International*. 2018;38(10):1849-59.

200. Loomba R, Yang H-I, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Iloeje U, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *American journal of epidemiology*. 2013;177(4):333-42.
201. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2005;42(2):218-24.
202. Kashiwagi K, Yamaguchi A, Shiba S, Taniki N, Inoue N, Takaishi H, et al. Moderate alcohol consumption is not associated with subclinical cardiovascular damage but with hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Alcohol*. 2020;89:1-7.
203. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, Ajmera V, Lewis CE, Carr JJ, et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1260-72. e3.
204. Arnts J, Vanlerberghe BT, Roozen S, Crunelle CL, Masclee AA, Olde-Damink SW, et al. Diagnostic accuracy of biomarkers of alcohol use in patients with liver disease: a systematic review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2021;45(1):25-37.
205. Kenkre JS, Gesell S, Keller A, Milani RM, Scholtz S, Barley EA. Alcohol Misuse post Metabolic and Bariatric Surgery: A Systematic Review of Longer-term Studies with Focus on new Onset Alcohol use Disorder and Differences Between Surgery Types. *Current obesity reports*. 2024:1-21.
206. Filella X, Molina R, Ballesta A. Formación continuada del médico práctico: estructura y función de las citocinas. *Medicina integral: Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud*. 2002;39(2):63-71.
207. Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, Kubes P, Heikenwälder M, Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease—novel insights into cellular communication circuits. *Journal of hepatology*. 2022;77(4):1136-60.
208. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in immunology*. 2013;4:289.
209. Rutti S, Arous C, Schvartz D, Timper K, Sanchez J-C, Dermitzakis E, et al. Fractalkine (CX3CL1), a new factor protecting β -cells against TNF α . *Molecular Metabolism*. 2014;3(7):731-41.
210. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annual review of immunology*. 2015;33(1):747-85.
211. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(5):878-88.
212. Affò S, Morales-Ibanez O, Rodrigo-Torres D, Altamirano J, Blaya D, Dapito DH, et al. CCL20 mediates lipopolysaccharide induced liver injury and is a potential driver of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2014;63(11):1782-92.
213. Hammerich L, Bangen JM, Govaere O, Zimmermann HW, Gassler N, Huss S, et al. Chemokine receptor CCR6-dependent accumulation of $\gamma\delta$ T cells in injured liver restricts hepatic inflammation and fibrosis. *Hepatology*. 2014;59(2):630-42.
214. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t function. *Nature*. 2008;453(7192):236-40.

215. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruëckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):768-73.
216. Giménez-Garzó C, Garcés JJ, Urios A, Mangas-Losada A, García-García R, González-López O, et al. The PHES battery does not detect all cirrhotic patients with early neurological deficits, which are different in different patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171211.
217. Gallego J-J, Fiorillo A, Casanova-Ferrer F, López-Gramaje A, Urios A, Montoliu C. Psychometric Methods for Diagnosing and Monitoring Minimal Hepatic Encephalopathy. *Experimental and Clinical Methods in Hepatic Encephalopathy Research*: Springer; 2025. p. 3-20.
218. Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavià M, Poveda M, et al. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Medicina clinica*. 2006;127(7):246-9.
219. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5:S54-S9.
220. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013;58(3):1122-32.
221. Golden C. Manual Stroop Test de Colores y Palabras. España, Madrid: 3ª Edición Madrid TEA Ediciones. 2001.
222. Erdodi LA, Abeare CA, Lichtenstein JD, Tyson BT, Kucharski B, Zuccato BG, et al. Wechsler Adult Intelligence Scale-(WAIS-IV) processing speed scores as measures of noncredible responding: The third generation of embedded performance validity indicators. *Psychological Assessment*. 2017;29(2):148.
223. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996;34(3):220-33.
224. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83.
225. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide. 1993;2.
226. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Medicina clínica*. 2008;130(19):726-35.
227. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.
228. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2001:1-40.
229. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes care*. 2003;26(12):3320-5.

230. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology*. 2020;296(2):263-74.
231. Van der Hofstadt C, Escribano Cubas S, Tirado-González S, Pérez-Martínez E, Ortiz Sebastián S, Estrada Caballero J, et al., editors. Evolución de la calidad de vida a los 24 meses de seguimiento en pacientes sometidos a cirugía bariátrica: comparación entre el bypass gástrico y la gastrectomía vertical tubular. *Anales del sistema sanitario de Navarra*; 2017: SciELO Espana.
232. Lindekilde N, Gladstone B, Lübeck M, Nielsen J, Clausen L, Vach W, et al. The impact of bariatric surgery on quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015;16(8):639-51.
233. Butz M, Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, et al. Motor impairment in liver cirrhosis without and with minimal hepatic encephalopathy. *Acta neurologica scandinavica*. 2010;122(1):27-35.
234. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanusi G, et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *HEPATOLOGY*. 2013;58:893A.
235. Martín-Rodríguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obesity research & clinical practice*. 2015;9(5):435-47.
236. Albarrán-Sánchez A, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A, Rodríguez-Pérez V, Espinosa-Cárdenas E, Molina-Ayala M, et al. Quality of life evaluation in Mexican patients with severe obesity before and after bariatric surgery. *Gac Med Mex*. 2023;157:64-9.
237. Díaz-González BV, Bautista-Castaño I, Hernández García E, Cornejo Torre J, Hernández Hernández JR, Serra-Majem L. Bariatric Surgery: An Opportunity to Improve Quality of Life and Healthy Habits. *Nutrients*. 2024;16(10):1466.
238. Major P, Pędziwiatr M, Dworak J, Pisarska M, Lasek A, Wierdak M, et al. The impact of preoperative body weight on quality of life after surgical treatment for morbid obesity. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2016;11(4):147-52.
239. Champault A, Duwat O, Polliand C, Rizk N, Champault GG. Quality of life after laparoscopic gastric banding: prospective study (152 cases) with a follow-up of 2 years. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2006;16(3):131-6.
240. Sarwer DB, Wadden TA, Moore RH, Eisenberg MH, Raper SE, Williams NN. Changes in quality of life and body image after gastric bypass surgery. *Surgery for obesity and related diseases*. 2010;6(6):608-14.
241. Larsen JK, Geenen R, Van Ramshorst B, Brand N, De Wit P, Stroebe W, et al. Psychosocial functioning before and after laparoscopic adjustable gastric banding: a cross-sectional study. *Obesity surgery*. 2003;13(4):629-36.
242. Şen O, Ünübol H, Gökhan Türkçapar A, Yerdel MA. Risk of alcohol use disorder after sleeve gastrectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2021;31(1):24-8.
243. Ibrahim N, Alameddine M, Brennan J, Sessine M, Holliday C, Ghaferi AA. New onset alcohol use disorder following bariatric surgery. *Surgical endoscopy*. 2019;33:2521-30.

244. Riedel O, Braitmaier M, Dankhoff M, Haug U, Klein M, Zachariassen W, et al. Alcohol use disorders after bariatric surgery: a study using linked health claims and survey data. *International Journal of Obesity*. 2024;48(11):1656-63.
245. Ion R-M, Hutanu A, Sala DT, Muresan MG, Fodor SR, Voidazan S, et al. Short-Term Changes in TNF-Alpha, IL-6 and Adiponectin Following Bariatric Surgery in Caucasian Obese Adults: An Observational Case–Control Study. *Medicina*. 2024;60(11):1789.
246. Huang J, Chen Y, Wang X, Wang C, Yang J, Guan B. Change in adipokines and gastrointestinal hormones after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obesity surgery*. 2023;33(3):789-806.
247. Laura O, Julien D, Mickael C, Kiswendsida S, Louise D, Pascale L, et al., editors. Identification of myokines potentially involved in the improvement of glucose homeostasis induced by bariatric surgery. *Endocrine Abstracts*; 2021: Bioscientifica.
248. Schilcher K, Dayoub R, Kubitz M, Riepl J, Klein K, Buechler C, et al. Saturated fat-mediated upregulation of IL-32 and CCL20 in hepatocytes contributes to higher expression of these fibrosis-driving molecules in MASLD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(17):13222.
249. Schernthaner G-H, Kopp H-P, Kriwanek S, Krzyzanowska K, Satler M, Koppensteiner R, et al. Effect of massive weight loss induced by bariatric surgery on serum levels of interleukin-18 and monocyte-chemoattractant-protein-1 in morbid obesity. *Obesity Surgery*. 2006;16(6):709-15.
250. Osorio-Conles Ó, Vidal J, de Hollanda A. Impact of bariatric surgery on adipose tissue biology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5516.
251. Turkoglu F, Guler M, Erdem H, Gencturk M, Kinaci E, Tatar C, et al. Effect of bariatric surgery procedures on serum cytokine and Nesfatin-1 levels. *The Surgeon*. 2023;21(5):e287-e91.
252. Membrez M, Ammon-Zufferey C, Philippe D, Aprikian O, Monnard I, Macé K, et al. Interleukin-18 protein level is upregulated in adipose tissue of obese mice. *Obesity*. 2009;17(2):393-5.
253. Fain JN, Tichansky DS, Madan AK. Transforming growth factor β 1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity. *Metabolism*. 2005;54(11):1546-51.
254. Zai W, Chen W, Liu H, Ju D. Therapeutic opportunities of IL-22 in non-alcoholic fatty liver disease: from molecular mechanisms to clinical applications. *Biomedicines*. 2021;9(12):1912.
255. Zai W, Chen W, Wu Z, Jin X, Fan J, Zhang X, et al. Targeted interleukin-22 gene delivery in the liver by polymetformin and penetratin-based hybrid nanoparticles to treat nonalcoholic fatty liver disease. *ACS applied materials & interfaces*. 2019;11(5):4842-57.
256. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014;514(7521):237-41.
257. Nelson TE, Netzeband JG, Gruol DL. Chronic interleukin-6 exposure alters metabotropic glutamate receptor-activated calcium signalling in cerebellar Purkinje neurons. *European Journal of Neuroscience*. 2004;20(9):2387-400.
258. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(12):1396-402.

259. Zhou H, Luo P, Li P, Wang G, Yi X, Fu Z, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*. 2022;32(6):1872-83.
260. Sadeghi S, Hosseinpanah F, Khalaj A, Mahdavi M, Valizadeh M, Taheri H, et al. The journey of MASLD: Tracking resolution, relapse, and predictive factors after sleeve gastrectomy and one-anastomosis gastric bypass, a propensity score-matched cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2024:111969.
261. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1990;85(10).
262. 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(2):532-40.
263. Muraca E, Oltolini A, Pizzi M, Villa M, Manzoni G, Perra S, et al. Baseline TSH levels and short-term weight loss after different procedures of bariatric surgery. *International Journal of Obesity*. 2021;45(2):326-30.
264. Kumagai H, Sasaki A, Umemura A, Kakisaka K, Iwaya T, Nishizuka SS. Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease and TGF- β signaling pathway. *Endocrine Journal*. 2024;71(2):139-52.
265. Eilenberg M, Langer FB, Beer A, Trauner M, Prager G, Staufer K. Significant liver-related morbidity after bariatric surgery and its reversal—a case series. *Obesity surgery*. 2018;28:812-9.
266. Navarro-Masip È, Mestres N, Zorzano-Martínez M, Salinas-Roca B, Sánchez E, López-Cano C, et al. Mid-term Effects of Bariatric Surgery on Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Remission and Predictive Factors: A Prospective Study with a Focus on Non-invasive Diagnosis. *Obesity Surgery*. 2024;34(3):841-9.
267. Tavaglione F, De Vincentis A, Bruni V, Gallo IF, Carotti S, Tuccinardi D, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter for assessing liver steatosis in individuals with morbid obesity before bariatric surgery. *Liver International*. 2022;42(2):374-83.
268. Garg H, Aggarwal S, Yadav R, Gupta SD, Agarwal L, Agarwal S. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(1):81-91.
269. Mangas-Losada A, García-García R, Urios A, Escudero-García D, Tosca J, Giner-Durán R, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with expansion and activation of CD4+ CD28–, Th22 and Tfh and B lymphocytes. *Scientific reports*. 2017;7(1):6683.
270. van Zutphen EM, Rijnhart JJM, Rhebergen D, Muller M, Huisman M, Beekman A, et al. Do cardiovascular risk factors and cardiovascular disease explain sex differences in cognitive functioning in old age? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;80(4):1643-55.
271. Muñoz-Jiménez M, Zaarkti A, García-Arnés JA, García-Casares N. Antidiabetic drugs in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2021;49(5):423-34.
272. Cardoso S, Moreira PI. Antidiabetic drugs for Alzheimer's and Parkinson's diseases: repurposing insulin, metformin, and thiazolidinediones. *International review of neurobiology*. 2020;155:37-64.

273. Michailidis M, Tata DA, Moraitou D, Kavvadas D, Karachrysafi S, Papamitsou T, et al. Antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(9):4641.
274. Alsubaie N, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alharbi B, De Waard M, Sabatier J-M, et al. Statins use in Alzheimer disease: bane or boon from frantic search and narrative review. *Brain sciences*. 2022;12(10):1290.
275. SHANMUGAPRIYA S, KARTHIKA P, PRANEETHA C, RAJENDIRAN G. Role of Statins on Cognition and Memory: A Case-control Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2022;16(7).
276. Brent RJ. A cost-benefit analysis of beta-blockers, including the benefits of reducing the symptoms of dementia. *Applied Economics*. 2024:1-13.
277. Jin U, Park SJ, Park SM. Cholesterol metabolism in the brain and its association with Parkinson's disease. *Experimental neurobiology*. 2019;28(5):554.
278. Eden Friedman Y, Steinberg DM, Canetti M, Cohen I, Segev S, Salomon O. An impact of lipid profile and lipid lowering drugs on ≥ 70 year olds of an upper socioeconomic class: a retrospective cohort study. *Lipids in health and disease*. 2021;20:1-9.
279. Jurcau A, Simion A. Cognition, statins, and cholesterol in elderly ischemic stroke patients: A neurologist's perspective. *Medicina*. 2021;57(6):616.
280. Rosenberg GA, Bjerke M, Wallin A. Multimodal markers of inflammation in the subcortical ischemic vascular disease type of vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2014;45(5):1531-8.
281. Takeda S, Sato N, Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6:171.
282. Lombardi R, Fargion S, Fracanzani AL. Brain involvement in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(9):1214-22.
283. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(14):1341-50.
284. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Current Alzheimer Research*. 2007;4(2):147-52.
285. Tong M, Neusner A, Longato L, Lawton M, Wands JR, De la Monte SM. Nitrosamine exposure causes insulin resistance diseases: relevance to type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;17(4):827-44.

XI. TABLAS Y FIGURAS

1. TABLAS

Tabla 1. Comparativa de definiciones: EHGNA, EHGmet y EHmet.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiometabólico en la definición de EHmet según la guía de la EASL 2024.

Tabla 3. Estudios publicados sobre deterioro neurológico en la EHmet.

Tabla 4. Gravedad de las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática según la clasificación de West Haven y de la ISHEN.

Tabla 5. Resumen de los principales subconjuntos de células inmunes involucrados en la patogénesis de la EHGNA derivados de datos de pacientes y modelos murinos.

Tabla 6. Corrección por edad de los valores del test de Stroop.

Tabla 7. Kits comerciales ELISA DuoSet® (R&D Systems) y su referencia

Tabla 8. Características basales de la población a estudio: n=59 (incluye las pérdidas de seguimiento y las cirugías aplazadas) y n= 53 (pacientes finalmente evaluados a nivel basal y a los 3 meses de la cirugía).

Tabla 9. Resultados de las variables antropométricas de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 10. Resultados de los test psicométricos en los pacientes antes de la cirugía (basal) y después de 3 y 6 meses.

Tabla 11. Resultados de los test psicométricos en el grupo control.

Tabla 12. Resultados de los test psicométricos, comparativa respecto al grupo control.

Tabla 13. Resultados de las variables del cuestionario de calidad de vida SF-12 de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 14. Resultados del test AUDIT de los pacientes del estudio a nivel basal y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 15. Resultados de los parámetros de inflamación periférica basales, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 16. Análisis entre las variables cuantitativas de inflamación periférica a nivel basal y las puntuaciones de los test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 17. Características histológicas (n=50).

Tabla 18. Resultados de las variables analíticas de los pacientes del estudio a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 19. Resultados de las variables de la elastografía hepática de los pacientes del estudio a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

Tabla 20. Análisis entre las variables clínicas/histológicas/analíticas a nivel basal y los diferentes test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después la cirugía.

Tabla 21. Análisis entre las variables clínico-analíticas cuantitativas a nivel basal y las puntuaciones de los test psicométricos a nivel basal, y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

2. FIGURAS

Figura 1. Subcategorías dentro de la enfermedad hepática esteatósica según la guía de la EASL 2024.

Figura 2. Historia natural de la esteatosis hepática metabólica.

Figura 3. Estrategia propuesta por la EASL en 2024 para la evaluación no invasiva del riesgo de fibrosis avanzada y complicaciones relacionados con el hígado en individuos con factores de riesgo metabólico o signos de esteatosis hepática.

Figura 4. Algoritmo de manejo del estilo de vida para la EHmet.

Figura 5. Recomendaciones de tratamiento más allá de la modificación del estilo de vida en pacientes con EHmet según la guía de la EASL.

Figura 6. Mecanismos implicados en el deterioro neurológico en la EHmet.

Figura 7. Impacto de la interacción entre los factores de riesgo cardiometabólico y el consumo de alcohol en la prevalencia de fibrosis significativa y riesgo de esteatohepatitis metabólica según el estudio de Martí-Aguado et al.(70).

Figura 8. Preguntas PICO en el estudio de la enfermedad hepática metabólica, la disfunción neurológica asociada y el impacto de la cirugía bariátrica.

Figura 9. Diagrama de flujo consort del estudio.

Figura 10. Esquema temporal de las actividades realizadas en el estudio.

Figura 11. Batería de test psicométricos PHES.

Figura 12. Test de Stroop. A: tarea congruente. B: tarea neutra. C: tarea incongruente.

Figura 13. Test de claves oral.

Figura 14. Test d2.

Figura 15. Test de coordinación motora. A: Bimanual; B: Visomotora.

Figura 16. IMC (mediana $\pm$ RIQ) en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 17. Puntuación del test PHES (media y DS) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 18. Porcentaje de pacientes con el test PHES alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 19. Número de aciertos en el Animal Naming Test (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 20. Porcentaje de pacientes con el ANT alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 21. Número de aciertos en el test de Stroop (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 22. Puntuación en el test de claves oral (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 23. Porcentaje de pacientes con el test de Stroop alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 24. Porcentaje de pacientes con el test de claves oral alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 25. Puntuación percentil en el test d2 (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 26. Porcentaje de pacientes con el test d2 alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 27. Tiempo en minutos en los test de coordinación (media y EEM) en la población control y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 28. Porcentaje de pacientes con el test de coordinación bimanual alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 29. Porcentaje de pacientes con el test de coordinación visomotora alterado respecto al grupo control (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 30. Puntuación del cuestionario SF12 (media y DS) en la población control (media del CSF y CSM=50, según lo descrito en la literatura (226) y en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 31. Mediana de IL-6 en función del ANT normal o alterado a nivel basal y a los 3 meses de la cirugía.

Figura 32. Correlación entre la IL-22 basal y la puntuación del test de Stroop (tarea neutra) a los 6 meses.

Figura 33. Correlación entre la IL-6 basal y la puntuación del ANT (número de aciertos) a los 3 meses.

Figura 34. Parámetros analíticos (mediana $\pm$ RIQ) en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 35. Elasticidad hepática medida en KPa y esteatosis hepática (CAP) medida en dB/m (mediana $\pm$ RIQ) en la población a estudio (basal pre-cirugía, 3 meses post-cirugía y 6 meses post-cirugía).

Figura 36. Número de pacientes con microesteatosis en el análisis histológico en función del test de coordinación visomotora alterado o no a nivel basal.

Figura 37. Número de pacientes de sexo femenino en función del test de Stroop alterado o no a los 3 meses de la cirugía.

Figura 38. Número de pacientes de sexo masculino en función del test de coordinación visomotora alterado o no a los 6 meses de la cirugía.

Figura 39. Número de pacientes con diabetes mellitus (DM) en tratamiento activo en función del test de claves oral y test de coordinación visomotora alterado o no.

Figura 40. Número de pacientes con una hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$ en función del ANT, test de claves oral y test de coordinación visomotora alterado o no a los 3 y 6 meses.

Figura 41. Número de pacientes con un EIMCP $\geq 50\%$ en función del ANT alterado o no a los 6 meses de la cirugía.

Figura 42. Número de pacientes con un EIMCP $> 65\%$ en función del ANT alterado o no a los 6 meses de la cirugía.

Figura 43. Correlación entre la insulina basal y los minutos del test de coordinación visomotora a nivel basal.

Figura 44. Correlación entre la hemoglobina glicada basal y la puntuación del PHES a los 3 meses de la cirugía.

Figura 45. Correlación entre la GGT basal y la puntuación del PHES a los 3 meses a los 3 meses de la cirugía.

Figura 46. Correlación entre las plaquetas basales y la puntuación del PHES a los 3 meses de la cirugía.

Figura 47. Correlación entre el amonio a los 3 meses de la cirugía y la puntuación del PHES basal.

Figura 48. Correlación entre el CAP basal y la puntuación del test de claves oral a los 6 meses de la cirugía.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de calidad de vida SF-12.

CUESTIONARIO DE SALUD SF12

Instrucciones:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que **su salud** es:

- ☐ Excelente
- ☐ Muy buena
- ☐ Buena
- ☐ Regular
- ☐ Mala

2. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

3. Su salud actual, ¿le limita para subir **varios pisos** por la escalera?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

4. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, **a causa de su salud física**?

- ☐ Sí
- ☐ No

5. Durante las **4 últimas semanas**, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

- ☐ Sí
- ☐ No

6. Durante las **4 últimas semanas**, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- ☐ Sí
- ☐ No

7. Durante las **4 últimas semanas**, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- ☐ Sí
- ☐ No

8. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto el **dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- ☐ Nada
- ☐ Un poco
- ☐ Regular
- ☐ Bastante
- ☐ Mucho

9. Durante las **4 últimas semanas**, ¿cuánto tiempo se sintió **calmado y tranquilo**?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Algunas veces
- ☐ Muchas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

10. Durante las **4 últimas semanas**, ¿cuánto tiempo tuvo **mucho energía**?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Algunas veces
- ☐ Muchas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

11. Durante las **4 últimas semanas**, ¿cuánto tiempo se sintió **desanimado y triste**?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Algunas veces
- ☐ Muchas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la **salud física o los problemas emocionales** le han dificultado sus **actividades sociales** (como visitar a los amigos o familiares)?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Algunas veces
- ☐ Muchas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

Anexo 2. Licencia específica emitida por QualityMetric® (QualityMetric Inc., Lincoln, R.I.) para la utilización del cuestionario de calidad de vida SF-12.



NON-COMMERCIAL LICENSE AGREEMENT
Office of Grants and Scholarly Research (OGSR)

License Number: QM057956

Licensee Name: Concepción Gómez Medina c/o University of Valencia

Licensee Address: Blasco Ibañez, 17, Valencia 46006 ES

Approved Purpose:

Purpose: Cognitive impairment in obese patients undergoing bariatric surgery

Study Type: Non-commercial academic research and/or thesis – Unfunded Student

Data Collection Method: Paper

Therapeutic Area: Food, Nutrition, and Metabolism

Indication: Obesity

Royalty Fee: None, because this License is granted in support of the non-commercial Approved Purpose

Study Term: 02/01/22 and ending on 12/31/23

A. Effective Date: This Non-Commercial License Agreement (the "Agreement") from the Office of Grants and Scholarly Research (OGSR) is made by and between QualityMetric Incorporated, LLC, a Delaware limited liability company, with offices at 1301 Atwood Avenue, Suite 216E, Johnston, RI 02919 dba QualityMetric ("QualityMetric") and Licensee. This Agreement is entered into as of the date of last signature below and is effective for the Study Term set forth on page one of this agreement.

B. Appendices: Capitalized terms used in this Agreement shall have the meanings assigned to them in Appendix A, Appendix B and Appendix D. Licensee agrees the study information completed on Appendix D – Project details form (Questionnaire) is for non-commercial use. The appendices attached hereto are incorporated into and made a part of this Agreement for all purposes.

C. Grant of License: Subject to the terms of this Agreement, QualityMetric Incorporated, LLC grants to Licensee a non-exclusive, non-transferable, non-sublicensable worldwide license to use, solely for the Approved Purpose and during the Study Term. The Licensed Surveys, Software, SMS Scoring Solution, and all intellectual property rights related thereto ("Survey Materials"), in the authorized Data Collection Method, Modes of Administration, and Approved Languages indicated on Appendix B; and to administer the Licensed Surveys only up to the total number of Administrations (and to make up to such number of exact reproductions of the Licensed Surveys necessary to support such Administrations) in any combination of the specific Licensed Surveys and Approved Languages, Data Collection Method, and Modes of Administration.

D. Electronic Signature: The parties agree that execution of this Agreement by e-Signatures (as defined below) shall have the same legal force and effect as the exchange of original signatures.

Pursuant to this Agreement, e-Signatures shall mean a signature that consists of one or more letters, characters, numbers or other symbols in digital form incorporated in, attached to or associated with the electronic document, that (a) is unique to the person making the signature; (b) the technology or process used to make the signature is under the sole control of the person making the signature; (c) the technology or process can be used to identify the person using the technology or process; and (d) the electronic signature can be linked with an electronic document in such a way that it can be used to determine whether the electronic document has been changed since the electronic signature was incorporated in, attached to or associated with the electronic document.



EXECUTED by the duly authorized representatives as set forth below.

QualityMetric Incorporated, LLC

Concepción Gómez Medina c/o University of Valencia

Signature: _____

Name: _____

Title: _____

Date: _____

Signature:  _____

Name: Concepción Gómez Medina

Title: _____

Date: 01-February-22

QualityMetric Incorporated, LLC NON-COMMERCIAL LICENSE TERMS AND CONDITIONS - APPENDIX A

Attached to and Incorporated into License No. QM057956

1. **No Commercial Use of Data** - Licensee agrees to use the data resulting from Licensee's administration of the Survey Materials only for the Approved Purpose and related academic or scientific uses. Licensee agrees not to use such data for any other purpose or to provide such data to any commercial entity or to any entity for commercial purposes, including without limitation any university or university hospital.
2. **Copyright Protection**. The Survey Materials are copyrighted works owned by QualityMetric Incorporated, LLC. Copyright protection means that Licensee cannot reproduce, copy, modify, or distribute the Survey Materials or any part of them without QualityMetric Incorporated, LLC's consent, even if the Survey Materials were not obtained from QualityMetric Incorporated, LLC. This Agreement constitutes QualityMetric Incorporated, LLC's consent for Licensee to use the Survey Materials only as specified in this Agreement.
3. **Term and Termination** – Term and Termination – This Agreement shall be effective until the earlier to occur of (a) completion or termination of Services in connection with the Approved Purpose specified on page one of this agreement, or (b) expiration of the Study Term specified on page one of this agreement, after which the licenses granted hereunder shall terminate and this Agreement shall terminate upon full payment therefore. Notwithstanding the foregoing, either party may terminate this Agreement at any time in the event of a material breach of this Agreement by the other party that is not cured within thirty (30) days following notice to the breaching party.
4. **Administration by Students and Third Parties** – Students of Licensee may use and administer the Licensed Surveys, subject to each such students' execution of QualityMetric Incorporated, LLC's Acknowledgement by Students form, available by request. A third party service provider may administer the Licensed Surveys on behalf of Licensee subject to such third party's execution of QualityMetric Incorporated, LLC's Acknowledgement by Agent form; provided, that Licensee shall not be relieved of its obligations by use of such third party, and Licensee shall be responsible for any breach of this Agreement by such third party.
5. **Trademark and Copyright Notices** – Licensee agrees to reproduce the copyright and trademark notices included with the Survey Materials on all reproductions of the Survey Materials permitted hereunder, including electronic reproductions and representations. Licensee shall not alter the wording or order of the items or any other part of the Survey Materials. Licensee shall not create any derivative work from the Survey Materials.
6. **Maintenance of Records** – Licensee shall maintain accurate records containing information sufficient to verify Licensee's compliance with this Agreement, including, but not limited to, records of the number of reproductions of the Licensed Survey(s) made, the location of and/or confirmation of the destruction of such reproductions, and the number of administrations of the Licensed Survey(s) performed. QualityMetric Incorporated, LLC or a third party auditor of its choice reasonably acceptable to Licensee shall have the right, not more frequently than once in each calendar year and on thirty (30) days advance notice to Licensee, during usual business hours, to examine such records for the sole purpose of verifying Licensee's compliance with the terms of this Agreement.
7. **Proprietary Rights** –
 - a. Licensee acknowledges that the Survey Materials shall be and remain at all times the property of QualityMetric Incorporated, LLC. Licensee shall have no right, title or interest in the Survey Materials except for the limited license described herein. Licensee shall not use, modify, reproduce, or transmit any of the Survey Materials except as expressly provided hereunder. If the Approved Purpose includes administration of the Licensed Surveys in physical form, Licensee is authorized to make exact reproductions of the Licensed Survey(s) sufficient to support such administrations. Licensee agrees that it shall not challenge or assist any other party in challenging the validity, ownership or enforceability of the Survey Materials.
 - b. Licensee acknowledges and agrees that the Data Collection Method and Modes of Administration reflected in this Agreement are the only manner in which Licensee may administer the Licensed Surveys.

c. Licensee acknowledges and agrees that scoring of Licensed Survey(s) responses must be performed by QualityMetric Incorporated, LLC or by Licensee through use of a QualityMetric Incorporated, LLC scoring solution. Licensee shall not embed, input, insert, or transfer the Survey Materials, QualityMetric Incorporated, LLC's scoring algorithms (regardless of the source of the algorithms), or any part thereof, into Licensee's systems or applications absent purchase by Licensee of a QualityMetric Incorporated, LLC scoring solution.

d. Licensee acknowledges and agrees that any translations of the Licensed Surveys into any language must be performed by QualityMetric Incorporated, LLC, and QualityMetric Incorporated, LLC retains ownership of any and all translations.

e. Licensee acknowledges and agrees that the results, data and all information obtained through the utilization and administration of the Survey Materials are solely for the Licensee's own use and analysis, consistent with and as contemplated by the Approved Purpose, and may not be sold to, or otherwise, transferred for value (in any manner) to a third party.

f. Licensee may publish aggregated survey results in scientific and/or academic journals, papers, reports and presentations (the "Publications") related to the Approved Purpose. Licensee may cite the Survey Materials and/or the reference materials provided Licensee includes the appropriate copyright and trademarks notices and Licensee does not indicate that QualityMetric Incorporated, LLC has endorsed the Publication in any manner. Licensee may not include a copy or any portion of the Survey Materials in any Publication including screenshots or excerpts of the Survey Materials.

8. Confidentiality; Injunctive Relief – Licensee acknowledges that the Survey Materials are valuable assets of QualityMetric Incorporated, LLC and that the value of the Survey Materials would be significantly impaired by the unauthorized distribution or use of them. Licensee shall ensure that the Survey Materials are not used for unauthorized purposes or by unauthorized persons, and shall promptly report any such unauthorized use to QualityMetric Incorporated, LLC. Licensee acknowledges that, in the event of any material breach of this paragraph by the Licensee, money damages would not be a sufficient remedy, and that QualityMetric Incorporated, LLC shall, to the extent permitted by applicable law, be entitled to equitable relief, including injunction. Such relief shall be in addition to all other remedies available at law or in equity.

9. Disclaimer of Warranty – Licensee acknowledges that complex and sophisticated products such as the Survey Materials are inherently subject to undiscovered defects. QualityMetric Incorporated, LLC cannot and does not represent or warrant to Licensee that the Survey Materials are free from such defects, that operation of the Survey Materials will be uninterrupted or error free, or that its results will be effective or suitable with respect to any particular application. SURVEY MATERIALS AND SERVICES HEREUNDER ARE PROVIDED AS-IS, AND QUALITYMERIC INCORPORATED, LLC MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, WITH RESPECT TO SUCH SURVEY MATERIALS OR SERVICES, AND DISCLAIMS ALL WARRANTIES INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTIES AS TO MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, NON-INFRINGEMENT OR OTHERWISE.

10. Compliance – QualityMetric Incorporated, LLC and Licensee agree that in performing their respective obligations under this Agreement, each shall conduct business in conformance with sound ethical standards of integrity and honesty and in compliance with all applicable laws, rules and regulations. Licensee represents and warrants that it has not and shall never engage in activities or use of the Survey Materials in a manner that is deceptive, scandalous, or involves moral turpitude, or in any other manner that could injure the high market acceptance, good name and reputation of QualityMetric Incorporated, LLC or the Survey Materials.

11. Limitation of Liability – In no event shall either party's total liability to the other party for direct damages arising hereunder exceed the amount of the Fees paid or owed by Licensee to QualityMetric Incorporated, LLC hereunder, except for damages from claims for breach of confidentiality, unauthorized use of Survey Materials or failure to indemnify for which there is no limit on direct damages. Further, in no event shall either party be liable to the other party for any special, punitive, incidental, indirect, or consequential damages, arising from any claimed breach of contract, or any other legal theory, even if such party has been advised of the possibility of such damages.

12. Intellectual Property Indemnification – QualityMetric Incorporated, LLC will defend, at its expense, any action brought against Licensee to the extent that it is based on a third party claim that a Licensed Survey infringes any patent,

registered trademark, or copyright, provided that: (a) Licensee notifies QualityMetric Incorporated, LLC in writing within thirty (30) days of its becoming aware of any such claim; (b) QualityMetric Incorporated, LLC has sole control of the defense and all related settlement negotiations, provided that QualityMetric Incorporated, LLC shall not agree to any settlement that includes an admission of wrongdoing on the part of Licensee or requiring any action by Licensee without Licensee's prior written consent; and (c) Licensee provides QualityMetric Incorporated, LLC with the information, authority, and any and all assistance reasonably required by QualityMetric Incorporated, LLC to provide the aforementioned defense. In the event of an action against Licensee alleging infringement of the intellectual property rights of a third party with respect to a Licensed Survey, or in the event QualityMetric Incorporated, LLC believes such a claim is likely, QualityMetric Incorporated, LLC shall be entitled, at its option but without obligation or additional cost to Licensee, to (i) appropriately modify such Licensed Survey so as not to infringe such third party intellectual property rights; provided, that such modifications or substitutions shall not materially affect the function of such Licensed Survey; (ii) obtain a license with respect to the applicable third party intellectual property rights; or (iii) if neither (i) nor (ii) is commercially practicable, terminate Licensee's license hereunder as to the effected Licensed Survey and refund the full license fee therefore. QualityMetric Incorporated, LLC shall have no liability hereunder if the alleged infringement is caused by use of other than the then-most-recent version of such Licensed Survey provided to Licensee by QualityMetric Incorporated, LLC, any combination of a Licensed Survey with non-QualityMetric Incorporated, LLC programs or data, where the Licensed Survey alone would not have given rise to the claim, or (iii) use of a Licensed Survey outside the scope of this Agreement. THIS SECTION STATES THE ENTIRE LIABILITY OF QUALITYMETRIC INCORPORATED LLC AND LICENSEE'S SOLE AND EXCLUSIVE REMEDY WITH RESPECT TO ANY ALLEGED INFRINGEMENT.

13. Scoring -

a. Licensee acknowledges and agrees that scoring of Licensed Survey responses must be performed by QualityMetric Incorporated, LLC or by Licensee through the use of a QualityMetric Incorporated, LLC scoring solution. Licensee shall not embed, input, or transfer the Survey Materials, QualityMetric Incorporated, LLC's scoring algorithms (regardless of the source of the algorithms), or any part thereof, into any systems or applications without an appropriate written agreement with QualityMetric Incorporated, LLC.

b. Scoring Software. Licensee may install and use one copy of the desktop scoring software provided by QualityMetric Incorporated, LLC to Licensee under this Agreement ("Software") on a single computer, and may not otherwise copy the Software. However, upon execution of an Acknowledgement by Agent form by a clinical research organization or other third party vendor acting on Licensee's behalf ("Agent"), Licensee shall have the right to transfer its copy of the Software (without retaining a copy) to the Agent for use solely on Licensee's behalf, provided that Licensee warrants to QualityMetric Incorporated, LLC that Agent shall abide by all terms and conditions of this Agreement and Licensee shall be responsible for any breach of this Agreement by such Agent. The Software may not be copied, shared or used concurrently on different computers. Licensee may not reverse engineer, decompile, or disassemble the Software, nor attempt in any other manner to obtain the source code. The Software and the algorithms it contains are proprietary information of QualityMetric Incorporated, LLC. Licensee shall not attempt to circumvent any function of the Software that limits its use to a certain number of administrations of the Licensed Surveys or to a certain time period. Licensee may not rent or lease the Software to any other person.

c. QualityMetric Incorporated, LLC Smart Measurement System ("SMS") Scoring Solution. The "SMS Scoring Solution" shall mean the algorithmic scoring engine that scores Licensed Survey responses collected on QualityMetric Incorporated, LLC's web-based survey administration interface. Licensee may not reverse engineer, decompile, or disassemble the SMS Scoring Solution, nor attempt in any other manner to obtain the source code for it. The SMS Scoring Solution and the algorithms it contains are proprietary information of QualityMetric Incorporated, LLC. Licensee shall not attempt to circumvent any function of the SMS Scoring Solution that limits its use to a certain number of administrations of the Licensed Surveys or to a certain time period. Licensee may not rent or lease the SMS Scoring Solution to any other person.

14. Form Review – If Appendix B permits Licensee to administer the Licensed Surveys on an electronic device, Licensee is required to submit screen shots or a link to the Licensed Surveys for each Approved Language to QualityMetric Incorporated, LLC. QualityMetric Incorporated, LLC shall perform an initial form review to determine whether the Licensed Surveys have been appropriately migrated to electronic format (the "Initial Review"). QualityMetric Incorporated, LLC will complete its Initial Review of the Licensed Surveys for each Approved Language within two (2) weeks from QualityMetric Incorporated, LLC's receipt of screen shots or website link from Licensee. Upon QualityMetric Incorporated, LLC's completion of the Initial Review, QualityMetric Incorporated, LLC will provide Licensee with a detailed list of revisions that

will need to be made before QualityMetric Incorporated, LLC can approve the electronic format. Licensee is required to submit subsequent screen shots or a link to the Licensed Surveys for each Approved Language incorporating any changes required by QualityMetric Incorporated, LLC until QualityMetric Incorporated, LLC provides its final approval of the electronic format. Multiple rounds of review and revisions may be necessary prior to QualityMetric Incorporated, LLC being able to provide final approval of the electronic format. Licensee is solely responsible for the electronic creation of the Licensed Surveys. Nothing in this Agreement prohibits QualityMetric Incorporated, LLC from creating its own electronic forms of Licensed Survey administration. The Licensed Surveys cannot be used in electronic format except as allowed pursuant to the terms and conditions of this Agreement. Licensee acknowledges that there may be response differences due to effects from use of electronic format compared to a static Data Collection Method and Mode of Administration such as paper/pencil. Licensee assumes any and all risk of differential effects resulting from the use of electronic format.

15. Miscellaneous

- a. Neither party may use the other party's name in any press release, web site, promotional material or other form of publicity without the prior written approval of such party.
- b. This Agreement constitutes the entire and exclusive agreement between the parties and supersedes all previous communications or agreements, either oral or written, with respect to the subject matter hereof. This Agreement may not be modified or amended except by an instrument in writing signed by both parties. The Appendices attached hereto are incorporated into and made a part of this Agreement for all purposes.
- c. Any waiver of any breach or default under this Agreement must be in writing and shall not be deemed a waiver of any other or subsequent breach or waiver. Failure or delay by either party to enforce compliance with any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of such term or condition.
- d. If any provision in this Agreement is determined to be invalid or unenforceable, the remaining provisions shall not be affected thereby and shall be binding upon the parties hereto, as though the invalid or unenforceable provision were not contained herein.
- e. In the event any Survey Materials or associated QualityMetric Incorporated, LLC intellectual property are exported by Licensee outside of the country in which Licensee is located, Licensee is obligated and solely responsible for ensuring compliance with all applicable import and export laws and regulations of the United States of America and/or any applicable foreign jurisdictions.
- f. This Agreement and performance hereunder shall be governed in accordance with the laws of the State of Delaware, but excluding Delaware choice of law principles. With respect to any dispute arising in connection with this Agreement, Licensee consents to the exclusive jurisdiction and venue in the state and federal courts located in Delaware.
- g. The terms and conditions of this Agreement supersede the terms of any license agreement embedded in the Software, or any purchase order.
- h. Any format and/or language changes have the potential to affect the survey data received. Therefore, to maintain the validation and integrity of the SF Health Surveys, **no language or formatting changes** allowed. The format of the survey is scientifically engineered to facilitate accurate and unbiased data, as well as keeping the SF Health Survey in a visual format that is comprehensible to the patient/participant, including those who may be impaired and/or elderly. **Licensee must administer the survey in the exact format Licensed receives it in. The only item Licensee may add is a header with patient identification and / or administration information.** If Licensee wishes to add a header, contact Licensee's Account Representative. Do not use any forms Licensee may have received in the past.
- i. Licensee agrees that not using all eight domain scales may compromise the validity of comparisons to norms and other interpretation guidelines.

APPENDIX B



LICENSE AGREEMENT - DETAILS

Licensee: University of Valencia
 c/o Concepción Gómez Medina
 Blasco Ibañez, 17
 Valencia 46006 Spain

License Number: QM057956

Licensed Surveys (Modes) and Services:			
Item	Description	Mode of Admin	Quantity
SS505	Desktop PRO CoRE Software		1
SS517	Desktop PRO CoRE Software Scoring Keys: SF-12v2		300
SS805	Desktop PRO CoRE MSE Keys: SF-12v2		300
SS806	Desktop PRO CoRE DQE Report		300
BM999	General Population Norms		300
ES0170	SF-12v2, Standard (4-week) Recall	Paper	1
Approved Languages:			
Spain (Spanish)			
LANGUAGES	Language Fee		1
ADM012	Patients Enrolled		100
IT0105	Timepoint Setup		3
ADMINS	Administrations (Patients x Timepoints)		300
IS0170	SF-12v2 Interview Script, Standard (4-week) Recall	Interview Script	1
Approved Languages:			
Spain (Spanish)			
EM126	SF-12v2 User's Manual 3rd Ed.		1
Approved Languages:			
United States (English)			
TOTAL FEES:		0.00 USD	
Payment Terms:		Due on Receipt	

APPENDIX D - Project Details Form (Questionnaire)

Contact Information Completing the Form					
Company Name:	University of Valencia, faculty of Medicine				
Contact Name:	Dr. Maria Pilar Ballester				
Phone:	+34 657972572				
Email:	mapibafe@gmail.com				
Have you started or completed collecting data for your study/project? If yes , please email a copy of the survey administered to submit to our Science Team to QA if any changes to the form may affect the scoring and interpretation of the data collected. (Fees May apply)					No
Are you receiving funding from any of the organizations below? (Mark an X)					
Software Vendor	No	Health Plan	No	Pharmaceutical Company	No
Consortium Organization	No	Hospital	No	Provider	No
Employer	No	Internal University Funded	No	Software Vendor	No
Grant Funded Organization	No	Medical Device	No	Other:	No
Government	No	Non-Profit/Foundation	No		
The name of the above organizations you are receiving funding from:					
Number of patients enrolled into the study?				100	
Number of timepoints?				3	
The estimated date you will need the survey to start programming or reproducing* the survey form:				1/2/22	
The estimated date you expect first patient to be enrolled:				1/2/22	
The date you will score the last patient record:				31/12/23	
When will you need the survey(s) for IRB submission?				1/2/22	
When do you expect the study/project protocol to be finalized?				31/12/23	
The Protocol Number:					
The study/project name:				Cognitive impairment in obese patients undergoing bariatric surgery	
The languages by country to be licensed in your trial: Click here for available languages (Hit CTRL key and click)				Spanish	
The disease/therapeutic area of this trial:				Non-alcoholic fatty liver disease and obesity	
Is the study/project population? (Mark an X)					
		Adult	X	Pediatric	Both
What is the goal for the PRO/QOA data being collected? For example: (I.e. Training, secondary analysis, manuscript, white paper, publication)				thesis	
What other surveys are being administered in this study?				AUDIT	

Are you collaborating with investigational sites to?		Recruit Patients	☒
(Mark an X)		Collect patient survey data	☐
Do you need translation services to translate protocols, ICFs, interview guides, manuals, and other scientific documents?		Score and Analyze the survey data	☐
		I don't think so	
Are you partnering with a vendor who will have access to QualityMetric PRO surveys and/or data?		No	
Please list all vendors who will be administering, collecting, scoring, and analyzing QualityMetric PRO survey data (ePRO, CRO, EDC, etc.) (We require vendors to execute an "Acknowledgement by Agent" form)			
The survey data being collected is for: (Mark an X)	University Research	Clinical Trial Phase I	☐
	Student Thesis (Student ID Required)	☒ Clinical Trial Phase II	☐
	Classroom Project (Student ID Required)	Clinical Trial Phase III	☐
	Investigator Initiated Study	Clinical Trial Phase IV	☐
	Observational Study	Post-marketing	☐
	Feasibility Study	Patient Education Program	☐
	Registry Study	Disease Management	☐
	510K		☐
Survey(s) to be licensed: (Mark an X)	IDE		☐
	Asthma Control Test	MOS Sleep Survey	☐
	Asthma Impact Survey –Adult	MOS Cognitive Functioning	☐
	Asthma Impact Survey –Pediatric	Pain Impact Survey	☐
	COPD-Population Screener	SF-10 Pediatric Health Survey	☐
	Headache Impact Test	SF-12v2™ Health Survey	☒
	Hepatitis Quality of Life	SF-36v2™ Health Survey	☐
	Consumer Health Activation Index (CHAI) The patient activation survey can help understand if the patient population enrolled in the study understands how to manage their own health to meet treatment compliance		☐
What recall period is needed? (Mark an X)	4-week	3 months	☐
	1-week		☐
	24-hour recall		☐
How will the survey be administered? (Mark an X)	Self-reported Paper Survey	☒	☐
	Self-reported electronically survey using a computer	☐	☐
	Self-reported electronically survey using a tablet (ipad size)	☐	☐
	Self-reported electronically survey using a Handheld Device (smart phone/android cell phone)	☐	☐
	An interviewer will read the questions to the subject	☐	☐

What is the workflow on collecting the survey data? (Mark an x)	Paper CRF keyed into an internal data management system		☒
	Paper CRF keyed into RedCap		☐
	Paper CRF keyed into Survey Monkey		☐
	Paper CRF keyed into QualityMetric's Electronic Data Capturing and Reporting System		☐
	Patient will log into a web portal and complete the survey data online		☐
	Other: Describe:		☐
What is the workflow on scoring and analyzing the data?			
Who will be Licensee on the license agreement? (Mark an x)	Student(email your Student ID card)	☒	University
University Name:	University of Valencia		
Student Name and Student Address:	Concepción Gómez Medina Blasco Ibañez, 17		
Advisor/Educator Name:	María Pilar Ballester		
Title:	PhD, Medical Doctor		
Address:	Ausias March, 4, 27		
City	Valencia		
State	Valencia	Postal/Zip Code	46006
	Country	Spain	
Email Address	mapibafe@gmail.com		
Phone Number	+34 657972572		

Anexo 3. Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT).

Cuadro 10

Test de Identificación de Trastornos por consumo de alcohol: versión de auto-pase.

PACIENTE: Debido a que el uso del alcohol puede afectar su salud e interferir con ciertos medicamentos y tratamientos, es importante que le hagamos algunas preguntas sobre su uso del alcohol. Sus respuestas serán confidenciales, así que sea honesto por favor.
Marque una X en el cuadro que mejor describa su respuesta a cada pregunta.

Preguntas	0	1	2	3	4
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más veces a la semana	4 o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	De 7 a 9	10 o más
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por un consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
					Total

Anexo 4. Aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia.



Hospital Clínic Universitari



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Don Julio Palmero da Cruz, Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión ordinaria de fecha 24 de septiembre de 2020 (Acta nº 361), se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación:

Nº DE ORDEN: 2020/268

TITULO: 'Estudio de las alteraciones cognitivas, inmunológicas y bioquímicas en pacientes con obesidad mórbida y enfermedad grasa del hígado. Mecanismos moleculares y celulares

PROTOCOLO: Versión: 1 Fecha: 31 de julio de 2020

HIP/CI: Versión: 1 Fecha: 31 de julio de 2020

PROMOTOR/PETICIÓN AYUDA: BECA MUTUAL MEDICA

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto este centro.

Este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la Dra. Carmina Montoliu, en la Fundación INCLIVA, como investigadora principal, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación biomédica.

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 24 de septiembre de 2020

Fdo. Don Julio Palmero da Cruz