



## CENCOMED (Actas del Congreso), jorcienciapdc12024, (mayo 2024) ISSN 2415-0282

Kestomix 55% como tratamiento coadyuvante en paciente con hígado graso.

Beatriz Ferrer Veloso<sup>1</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5915-3755>

Miriam Belkis Nápoles Valdés<sup>2</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4614-8361>

Kendra Carrazana Román<sup>3</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-3575>

<sup>1</sup>Residente de Segundo año de Gastroenterología. Hospital Provincial Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. ORCID: [betykavf@nauta.cu](mailto:betykavf@nauta.cu). <https://orcid.org/0000-0001-5915-3755>

<sup>2</sup>Especialista de segundo grado de Gastroenterología. Profesor auxiliar. Hospital Provincial Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4614-8361>

<sup>3</sup>Especialista de segundo grado de Gastroenterología. Profesor auxiliar. Hospital Provincial Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-3575>

### Resumen

La Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es una condición clínica que comprende un daño hepático, y que cursa por diferentes fases hasta llegar a la cirrosis. En el departamento de Gastroenterología del Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”, Sancti Spíritus, se evidencia un incremento de esta enfermedad en cualquiera de sus formas de presentación. Se ha documentado a través de algunos estudios el beneficio del uso de los prebióticos en enfermedades hepáticas. Se realizará un estudio clínico, aleatorizado, abierto y controlado en 23 pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica que acudieron a la consulta de gastroenterología de dicho hospital durante el periodo de marzo del 2023 a marzo del 2025 y que reciban tratamiento con antioxidantes, dieta, ejercicios y el alimento funcional de fructooligosacáridos (kestomix 55%) como coadyuvante. La investigación tendrá como objetivo evaluar si el Kestomix 55 %, modifica los parámetros clínicos (medidas antropométricas y química sanguínea) y el ultrasonido abdominal de estos pacientes. Para la recogida de la información se confeccionará una entrevista semiestructurada y se creará una base de datos con las variables objeto de estudio. Los resultados encontrados se expondrán en tablas diseñadas al respecto para su análisis y discusión. Con esta propuesta se pretende evaluar la eficacia y seguridad del Kestomix 55 %, como tratamiento coadyuvante en pacientes con Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica y así mejorar el manejo de los mismos.

**Palabras clave:** Fructooligosacáridos; prebiótico; hígado graso asociado con disfunción metabólica; microbiota intestinal.

### Introducción

El tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles constituyen en la actualidad uno de los mayores retos que enfrentan los sistemas de salud a nivel mundial. Esto se

debe a que dichas enfermedades afectan a todos los grupos de edad y a todas las regiones y países, con independencia de su grado de desarrollo. <sup>(1)</sup>

La Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es la infiltración de grasa al hepatocito en ausencia del consumo de alcohol u otras enfermedades hepáticas crónicas secundarias, comprende un espectro de afecciones hepáticas que va desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis, fibrosis y hasta cirrosis <sup>(2)</sup>, aparece en estrecha relación con el síndrome metabólico y con ello el aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y enfermedades malignas. La MAFLD es lenta pero progresiva en su evolución, tanto que alcanza formas avanzadas de daño hepático hasta un 30 % de los casos en un período de 20 a 30 años. <sup>(3)</sup>

La incidencia y prevalencia mundial de la MAFLD es cercana al 25 % en la población en general y se diagnostica entre los 40 y 50 años de edad, con variaciones respecto al sexo predominante y con diferencias étnicas (la población hispana es la más afectada). En Estados Unidos se estima una prevalencia en la población general que varía de un 3 a un 23 %. <sup>(4)</sup>

En Cuba la prevalencia real de la enfermedad es desconocida, los datos de los estudios publicados de la enfermedad provienen de estudios post mortem o de investigaciones realizadas en la población en general mediante procedimientos diagnósticos no invasivos. <sup>(5)</sup>

En igual situación se encuentra la provincia de Sancti Spíritus donde de forma general existe un subregistro de la enfermedad debido a su escasa expresividad clínica, la ausencia en una metodología de pesquiasaje y la diversidad de criterios diagnósticos utilizados.

Cada vez más las hepatitis grasas se multiplican bajo la influencia de la obesidad y de la diabetes tipo 2, porque el exceso de grasa se acumula en los tejidos del hígado causando, en primer lugar, una esteatosis hepática no alcohólica "MAFLD", por sus siglas en ingles) que puede agravarse en esteatohepatitis no alcohólica, la cual a su vez anuncia la aparición de la cirrosis, punto de no retorno para el hígado. Al igual que para la obesidad y la diabetes de tipo 2, el papel de la microbiota intestinal está en primera línea. De ahí la esperanza de contrarrestar esta sobre dosis de grasa con la restauración de la disbiosis intestinal que presentan estos pacientes. El papel que la microbiota desempeña en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica y la obesidad consisten en cambios en la permeabilidad intestinal que en conjunto con el sobre crecimiento bacteriano provocarían un paso de lipopolisacaridos bacterianos a través del eje mesentérico – portal hacia el hígado, aumentando el estrés oxidativo e induciendo la liberación de citosinas pro inflamatorias. Algunas de estas citosinas favorecen un aumento de la resistencia a la insulina asociada a hígado graso. <sup>(6)</sup>

Las investigaciones y estudios realizados en roedores en el laboratorio y en humanos durante el período 2001-2020 de este nuevo milenio, fundamentados en la secuenciación de la microbiota intestinal (MI) han resultado de gran repercusión para la comunidad científica, con la demostración de la influencia de la disbiosis del microbiota intestinal en los mecanismos de la patogenia de la MAFLD. Se revisaron las evidencias sobre los eventos relacionados con el eje intestino-hígado, la relación del ecosistema intestinal, el vínculo con el sistema inmunológico y los factores en la patogénesis de la, MAFLD en especial en la producción de esteatohepatitis no alcohólica () y el MAFLD papel de la modulación de la microbiota intestinal como adyuvante de los tratamientos establecidos mediante el uso de novedosos probióticos de próxima generación (PPG). <sup>(7)</sup>

En la patogenia de la MAFLD existe en la actualidad evidencia emergente en relación con la comunidad biológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que

cohabitan en el intestino y constituyen el microbiota intestinal (referido a la microbiota y todo su material genético), caracterizado por disminución en la diversidad y daño de la barrera intestinal, alteraciones que se relacionan con la disbiosis causante de la ruptura de las estrechas y oclusivas uniones intracelulares de las células epiteliales de la barrera mucosa, responsable de los eventos relacionados con la permeabilidad intestinal con activación de la inflamación de la mucosa local. La disbiosis del epitelio intestinal interviene en la inflamación de la mucosa intestinal por acción de la microbiota, la cual predispone a la disfunción inmune de la mucosa y deviene en la causa de los efectos hepatotóxicos, <sup>(8)</sup> sin embargo, hasta el presente los mecanismos del ecosistema intestinal descritos en la patogenia de la EHGNA no están definitivamente aclarados. <sup>(9)</sup>

El mejor conocimiento de la importancia de la flora intestinal en los mecanismos de salud y la enfermedad ha dado lugar a un creciente interés por intentar modular dicha flora, ya sea administrando microorganismos vivos o modificando el medio intestinal: los probióticos y los prebióticos, respectivamente. Los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta (Generalmente fibras), cuya administración modifica el medio intestinal, lo que a su vez estimularía el crecimiento y la actividad de determinadas bacterias intestinales tienen el potencial de mejorar la salud del huésped. El kestomix es una mezcla de oligosacáridos que consiste en glucosa unida a unidades de fructosa. Ellos se producen por hidrólisis parcial de insulina o por síntesis de sacarosa por un proceso enzimático. Los fructooligosacáridos ingeridos se digieren mal en el intestino delgado humano pero son fermentado en el colon por la micro flora residente diferente a otros azúcares no digeribles, como lactosa y lactulosa, que son hidrolizados por una amplia variedad de bacterias intestinales; son compuestos que estimulan selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas y se conocen como prebióticos. <sup>(10)</sup>

Los beneficios que en la salud del individuo proporcionan los prebióticos se atribuyen a la regulación inmune y a la producción de metabolitos bacterianos. En el hombre, la administración de suplementos prebióticos conduce a un mayor desarrollo de la microbiota intestinal específica (por ejemplo, las bifidobacterias), a la modulación inmune y a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en función del crecimiento bacteriano. Estos AGCC participan de manera importante en el mantenimiento de la integridad mucosa intestinal. Los prebióticos en general tienen que ver con la proliferación de las bacterias intestinales intrínsecas y proporcionan por esta vía una estrategia alternativa para modificar eficazmente el ecosistema intestinal. <sup>(11)</sup>

En Cuba no se emplea el kestomix para la alimentación humana debido a la falta de tecnología propia de producción y a la imposibilidad de importarlo por los altos precios en el mercado internacional. En la planta de Sorbitol Camagüey se realizó el escalado de la reacción de transfructosilación y se obtuvo un sirope de kestomix apto para el uso y el consumo humano fue registrado en el registro nacional y obtuvo su licencia sanitaria No.PN-16233/18, sin embargo hasta el momento no se cuenta con estudios que reflejen los beneficios clínicos de este producto de producción nacional en afecciones que afectan propiamente el tracto gastrointestinal, en este caso la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

### **Situación problemática:**

En el departamento de Gastroenterología del Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos", Sancti Spíritus, se evidencia un incremento de la enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica en cualquiera de sus formas de presentación; y aunque se conocen los factores de riesgo que conllevan a esta problemática de salud, la evolución de esta enfermedad no se comporta por igual en todos los pacientes; además no existen

medicamentos en la actualidad que reviertan el daño que se establece en el hígado de forma específica, esta situación problemática se obtuvo a través de las hojas de cargo, historia clínica individual, presentaciones de casos, reuniones de colectivo y departamentales, así como eventos científicos efectuados de la especialidad de Gastroenterología.

### **Problema científico:**

¿Cuál será la eficacia y seguridad del consumo de fructooligosacárido al 55 % (kestomix) como alimento funcional en los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica?

### **Fundamentación del problema**

Justificación: enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es una condición clínica que comprende un daño hepático, y que cursa por diferentes fases hasta llegar a la cirrosis (estadio final de la enfermedad). Es la expresión hepática del síndrome metabólico, su estrecha relación con otras enfermedades asociadas la convierten en un problema de salud con repercusión tanto en el individuo, la familia y la sociedad. La presentación asintomática o inespecífica, así como la evolución aparentemente lenta pero progresiva de esta enfermedad, hacen que muchas veces al momento del diagnóstico la misma ya haya avanzado. Los “**nuevos malos**” estilos de vida hacen que cada día su incidencia se eleve, y su diagnóstico con frecuencia ya se haga en edades tempranas; es una enfermedad cuya historia evolutiva y duración de vida de estos pacientes comparada con la enfermedad hepática provocada por el virus C, no hay diferencias entre ambas entidades; por su relación con el hepatocarcinoma está contemplada como la tercera indicación más común de trasplante hepático, simultáneamente, no existen medicamentos en la actualidad que reviertan o prevengan el daño en la glándula hepática. Teniendo en cuenta lo expuesto previamente sobre las propiedades de los prebióticos, estos podrían ser útiles en las enfermedades hepáticas gracias a su potencial de modular tanto las alteraciones en la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal como los trastornos inmunológicos y de la respuesta inflamatoria. La mitigación de la disbiosis de la microbiota gastrointestinal puede considerarse como un objetivo para terapias más completas que contrarresten la epidemia del hígado graso.

### **Hipótesis:**

Si se administra Sirope de Fructooligosacáridos (Sirope FOS 55%) como alimento funcional a los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica se mejorarán los parámetros clínicos, ultrasonográficos, química sanguínea, medidas antropométricas y control del peso corporal.

**Objeto y campo de estudio:** Se establece como campo la enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica, y el objeto de la investigación está centrado en conocer la eficacia y seguridad del Fructooligosacárido (KestoMix 55 %), como tratamiento coadyuvante en los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica.

### **Objetivo general:**

Evaluar la eficacia y seguridad del KestoMix 55 %, como tratamiento coadyuvante en los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica.

### **Objetivos específicos:**

- Caracterizar el grupo de estudio según variables de interés sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas, complementarios (química sanguínea, ultrasonido abdominal), medidas antropométricas e índice de masa corporal.
- Evaluar la eficacia del consumo de KestoMix 55 % como tratamiento coadyuvante en pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica.
- Caracterizar los eventos adversos asociados al uso de KestoMix 55 % en los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica.

### **Marco Teórico**

En 1952, Zelman y colaboradores fueron los primeros en describir la existencia de excesiva cantidad de grasa en el hígado de personas obesas sin consumo de alcohol. Unos años más tarde, en 1958, Westerwater y Fainier describieron la presencia de alteraciones en las pruebas de función y morfología hepática en pacientes obesos, y que estos parámetros mejoraban con la pérdida de peso. <sup>(12)</sup>

El término Hígado graso no alcohólico (HGNA) fue usado por primera vez por Heribert Thaler en la literatura científica alemana en 1960. Posteriormente, en 1981, Ludwig y colaboradores describieron la presencia de inflamación y necrosis asociadas a esteatosis en biopsias hepáticas, y a este proceso se le denominó esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) <sup>(13)</sup>

### **Concepto**

#### **Hígado Graso No alcohólico o Esteatosis hepática (HGNA)**

Es la acumulación de grasa en forma de triglicéridos en más del 5 % de los hepatocitos demostrado por biopsia hepática, en ausencia de inflamación, fibrosis y un consumo de menos de 30gr de alcohol al día para el sexo masculino y menos de 20 gr para el sexo femenino. <sup>(14)</sup>

#### **Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)**

Entidad caracterizada por esteatosis que además se asocia a injuria hepatocitaria, inflamación, con o sin fibrosis. Se le conoce también como NASH en su sigla en inglés (non alcoholicsteatohepatitis). <sup>(14)</sup>

#### **Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)**

Contempla un amplio espectro de enfermedades hepáticas que va desde el hígado graso, la esteatohepatitis que puede ser con fibrosis o sin fibrosis y el suceso final es la cirrosis hepática. Por las condiciones del hígado se favorece la inserción del hepatocarcinoma hepático. El 80 %-90 % es HGNA y el 10 % - 20 % restante corresponde a EHNA. <sup>(15)</sup>

La comunidad científica latinoamericana recientemente ha emitido una redefinición de la enfermedad del hígado graso asociada con disfunción metabólica, incluido un cambio de nombre de EHGNA a la enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo (MAFLD) y adoptando un conjunto de métodos simples y de fácil aplicación con criterios positivos para la enfermedad, independientemente de consumo de alcohol. Estos criterios se basan en la presencia de esteatosis hepática con al menos uno de los siguientes. <sup>(16)</sup>

Sobrepeso/ obesidad: IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> en caucásicos o IMC  $\geq$  23 kg/m<sup>2</sup> en asiáticos

- Diabetes Mellitus tipo 2

- Evidencia de disregulación metabólica: (se requerirían al menos dos de los siguientes factores de riesgo metabólicos)

- Circunferencia de cintura  $\geq$  102/88 cm en hombres y  $\geq$  90/80 cm en mujeres
- Prediabetes: glucosa en ayunas 100-125 mg/dl o glucosa postcarga a las 2 horas 140-199 mg/dl o HbA1c: 5,7 – 6,4 %

- Inflamación con proteína C reactiva elevada: >2mg/dl
- Hipertensión arterial: presión arterial sistólica mayor o igual a 130 mm Hg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 85 mm Hg (o en tratamiento antihipertensivo).
- HDL disminuido: menor de 40 mg/dl en hombres o menor de 50 mg/dl en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).
- Hipertrigliceridemia: mayores o iguales a 150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiente específico).
- Modelo homeostático para la evaluación de resistencia a la insulina (HOMA-IR)  $\geq$  2,5.

## **Epidemiología**

Estudios realizados en Japón reportaron una incidencia de 31 a 86 casos por 1000 habitantes con diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica y otro estudio en Inglaterra mostró una menor incidencia de la enfermedad con 29 casos por 100 000 habitantes.<sup>(17)</sup>

Existen diferencias entre las etnias siendo de mayor incidencia en hispanos que en caucásicos, seguido de los afroamericanos, así como en familiares relacionados <sup>(8)</sup>. La prevalencia en población hispánica se ha estimado a nivel mundial entre 20-30 %. En la población de alto riesgo se estima el 50 % en pacientes con sobrepeso, hasta el 95 % en obesos, 70 % en diabéticos tipo 2 y 50 % en pacientes con Dislipidemia. <sup>(17)</sup>

En el diagnóstico por imagen ultrasonográfica la prevalencia global de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en Europa es de un 20 % a 30 %, <sup>13</sup> mientras que en los Estados Unidos es de 30 % a 40 % y de ellos avanzaron hacia la esteatohepatitis no alcohólica entre un 5 % a 12 %. <sup>(18)</sup>

En Chile, la encuesta nacional de salud 2009-2010 demostró la existencia de exceso de peso en 64,5 % de la muestra estudiada. En ellos se realizaron mediciones de enzimas hepáticas ante la sospecha de daño hepático crónico; el 17 % de la población tenía gamaglutamiltransferasa (GGT) elevadas y el 15 % ALT (alaninoaminotransferasa) elevadas. Por otra parte, en población hispánica chilena se demostró un 23,4 % de hígado graso por ecografía abdominal; se trataba de pacientes en los que se había descartado consumo de alcohol superior a 20 gramos/día y tenían serología negativa para virus de hepatitis C. <sup>(13)</sup>

## **Factores etiológicos**

Desde el punto de vista etiológico la hepatitis grasa no alcohólica se asocia a una amplia variedad de procesos clínicos que difieren en su origen patogénico y con implicaciones clínicas diferentes.

Según su origen se clasifica en: hepatitis grasa no alcohólica primaria, esto es en la que no existe un agente etiológico aparente y la hepatitis grasa no alcohólica secundaria, en la que sí es posible individualizar un factor desencadenante concreto. <sup>(4)</sup>

### 1. Primaria:

#### a) Síndrome metabólico:

- Obesidad.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Hipertrigliceridemia.
- Hipertensión arterial.

### 2. Secundaria:

Factores nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>-By pass intestinal</li> <li>-Pérdida brusca de peso</li> <li>-Otras deficiencias nutricionales: <ul style="list-style-type: none"> <li>.enfermedad celíaca</li> <li>.síndrome de Mauric</li> <li>.Kwashiorkor</li> </ul> </li> </ul>
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Amiodarona</li> <li>-Didanosina</li> <li>-L-asparginasa</li> <li>-Nicardipino</li> <li>-Nifedipino</li> <li>-Diltiazem</li> <li>-Espironolactona</li> <li>-Ácido Valproico</li> <li>-Aminosalicílicos</li> <li>-Zidovudina</li> <li>-Vitamina A</li> <li>-Sulfasalacina</li> <li>-Metotrexato</li> <li>-Tamoxifeno</li> <li>-Corticoides</li> <li>-Estrógenos</li> <li>-Oxacilina</li> <li>-Tetraciclinas</li> <li>-Naproxeno</li> </ul>
Tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Petroquímico</li> <li>-Cocaína</li> <li>-Fosforados</li> <li>-Toxina bacilo cereus</li> </ul>
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol</li> <li>-Enfermedad por deficiencia de carnitina</li> <li>-Enfermedad de Schuacham</li> <li>-Enfermedad de Weber-Christian</li> <li>-Enfermedad de Wilson</li> <li>-Enfermedad de Wolman</li> <li>-Lipodistrofias</li> <li>-Déficit de alfa1-antitripsina</li> <li>-Galactosemia</li> <li>-Fructosemia</li> <li>-Síndrome de Alstrom</li> <li>-Síndrome de Bardet-Biel</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fibrosis quística</li> <li>-Glucogenosis</li> <li>-Defectos en el ciclo de la urea</li> <li>-Defectos mitocondriales y peroxisomales de la oxidación de ácidos grasos</li> <li>-Abetalipoproteinemia</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>-Síndrome del ovario poliquístico</li><li>-Enfermedad inflamatoria intestinal</li><li>-Diverticulosis intestinal</li><li>-VIH</li></ul>
--	---

### **Fisiopatología**

Es multifactorial, compleja y no está bien definida, pero se conocen determinados factores genéticos, epigenéticos y ambientales que tienen un papel crucial. El determinante genético más importante es el polimorfismo rs738409 del gen de la fosfolipasa 3 tipo patatin (PNPLA3), que codifica una proteína variante, la I148M, que confiere mayor susceptibilidad para el desarrollo de NAFLD y es un factor de riesgo para el desarrollo de un patrón más severo de enfermedad hepática. Otros polimorfismos en genes asociados al estrés oxidativo (superóxido dismutasa 2), a la vía de señalización de la insulina (receptor 1 de la insulina) y a la fibrogénesis (factor 6 tipo Kruppel) también se han asociado a una mayor predisposición a desarrollar NAFLD. La teoría de «los dos pasos» propuesta en 1998 por Day et al. plantea que en los individuos, con o sin predisposición genética, el primer paso consistiría en un aumento de la movilización de ácidos grasos libres (AGL) al hígado que ocasionaría una acumulación de triglicéridos. Esta movilización estaría relacionada con la resistencia a la insulina, la obesidad y/o el síndrome metabólico. Está demostrado que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la patogenia de la NAFLD a través de la lipólisis periférica y la lipogénesis de novo. La primera aumentaría la afluencia de AGL al hígado, ocasionando la producción de intermediarios lipotóxicos. Por otra parte, la ingesta de hidratos de carbono, considerablemente elevada en los obesos, también aumentaría la síntesis de novo de AGL a partir de la acetil-coenzima A. Los fármacos utilizados para mejorar la resistencia a la insulina o que disminuyan la obesidad tendrían sentido como opciones terapéuticas. El segundo paso consistiría en la amplificación del daño por estrés oxidativo, endotoxinas y apoptosis hepatocelular. La acumulación hepatocelular de lípidos, junto con la producción de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica y citoquinas proinflamatorias, dañarían el ADN causando una disfunción mitocondrial, determinante de la inflamación hepatocelular. El estrés oxidativo intracelular, ya sea por una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o por una disminución de las defensas antioxidantes, es responsable del daño celular y perpetúa la resistencia hepática a la insulina. El antioxidante intracelular más abundante es el glutatión (GSH), y su agotamiento, al intentar paliar este proceso oxidativo contribuye al daño hepatocelular y el desarrollo de fibrosis. El aporte de GSH exógeno no es capaz de penetrar directamente en las células, pero existen fármacos que incrementan la producción de GSH intracelular y, secundariamente, disminuyen las especies reactivas de oxígeno intermedias<sup>6</sup>. Por otra parte, en la mayoría de los pacientes con NAFLD están presentes la obesidad, el síndrome metabólico y el sedentarismo, asociados a alteraciones de la flora y la permeabilidad intestinal. Ambas alteraciones incrementan la producción de endotoxinas, sobre todo liposacáridos, y su paso al hígado a través de la vena porta, donde activarían los receptores Tolllike favoreciendo la progresión de la NAFLD. Actuar en la flora intestinal, los receptores y/o las citoquinas podrían ser estrategias útiles en el tratamiento. Otro hallazgo reciente e interesante es el papel de las células hepáticas progenitoras, que son células quiescentes localizadas en los canales de Hering. En la NAFLD, este compartimento está expandido e implicado en el proceso de fibrogénesis cuando se desarrolla la esteatohepatitis. Estas células expresan determinadas sustancias (GLP-1, adiponectina, resistina, entre otras) que



se podrían modular para controlar la inflamación y la fibrosis, evitando la progresión de la enfermedad. En este sentido, se han abordado como diana terapéutica los receptores del GLP-1. (19)

### **Cuadro Clínico**

La enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico generalmente no presenta signos ni síntomas. Cuando lo hace, estos pueden incluir:

- Agrandamiento del hígado
- Fatiga
- Dolor en la zona superior derecha del abdomen

Los posibles signos y síntomas de la esteatosis hepática no alcohólica y de la cirrosis (cicatrización avanzada) incluyen:

- Hinchazón abdominal (ascitis)
- Vasos sanguíneos dilatados justo debajo de la superficie de la piel
- Agrandamiento del pecho en los hombres
- Bazo dilatado
- Palmas rojas
- Color amarillento en la piel y en los ojos (ictericia)

### **Exámenes complementarios**

El paso inicial de laboratorio en el seguimiento de un paciente con sospecha de EHGNA es la medición de AST, ALT y fosfatasa alcalina (marcadores bioquímicos de lesión hepática y colestasis) y de función hepática (bilirrubina sérica, albúmina y tiempo de protrombina). La presencia de condiciones clínicas alternantes o coexistentes (por ejemplo, hepatitis C) puede ser evaluada utilizando pruebas relacionadas como es la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. No hay determinaciones de laboratorio específicas que permitan detectar esteatosis hepática. Hasta el 80% de los pacientes con EHGNA tienen concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, incluso en estadios de fibrosis avanzada. En ocasiones, puede observarse una elevación leve de las aminotransferasas con cierto predominio de alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en las fases iniciales, fosfatasa alcalina y GGT. También pueden estar aumentadas otras proteínas como alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A y TIMP1 (inhibidor tipo 1 de las metaloproteinasas), pero ninguna es marcador específico de EHGNA. En cuanto a la relación entre ambas transaminasas, cuando el cociente aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico oxalacético / alanina aminotransferasa o transaminasa glutámico pirúvica (TGO/TGP >0,8) permite sospechar estadios avanzados como la fibrosis<sup>22</sup>. Pacientes con cirrosis establecida pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina, así como un descenso de la albúmina, de plaquetas y prolongación del tiempo de protrombina. Se debe evaluar la presencia de comorbilidades asociadas a la EHGNA como obesidad, DM2 o insulinoresistencia y dislipidemia, en quienes es frecuente encontrar hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Además, en pacientes con hígado graso, se debe descartar la posible presencia de elementos del síndrome metabólico. Los niveles del colesterol no HDL, que es calculado restando del colesterol HDL del valor del colesterol total, están más incrementados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que en los pacientes con esteatosis simple, particularmente en aquellas personas que no reciben medicación hipolipemiente. El índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) que proporciona un indicador sustitutivo indirecto de la resistencia a la insulina (IR) en los individuos sin diabetes mellitus y con diabetes mellitus, constituye un método validado para medir resistencia insulínica a partir de la glucosa e insulina en ayunas y ha sido utilizado en numerosos estudios epidemiológicos y clínicos. El nivel de

corte HOMA-IR >3 ha sido validado en población latinoamericana. Durante el seguimiento en los pacientes con EHGNA, los niveles altos del HOMA-IR podría facilitar la identificación de los pacientes con riesgo de esteatohepatitis no alcohólica o de progresión de la fibrosis en casos seleccionados. Una mejoría del HOMA-IR con el descenso de peso puede indicar una mejora metabólica que sea beneficiosa para los pacientes con EHGNA 23. Los anticuerpos factor antinuclear y antimúsculo liso pueden estar presentes en hasta un 30% de los pacientes, en títulos bajos, y en algunas oportunidades es un desafío el diagnóstico diferencial con enfermedades autoinmunes. Elevaciones de la ferritina se evidencian con frecuencia. El HGNA es la causa más frecuente de hiperferritinemia. El patrón típico en HGNA es valores de ferritina < 1000 mg/L con ferremia y saturación de transferrina normales. Este aumento de ferritina no siempre se correlaciona con una sobrecarga de hierro. El 35-50% de los pacientes presentan síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólico caracterizado por sobrecarga de hierro hepática y en otros depósitos corporales asociado con componentes del síndrome metabólico, en ausencia de otras causas identificables de exceso de hierro. Estos pacientes presentan saturación de transferrina normal o levemente elevada, con sobrecarga de hierro no mayor 150 mmol/g en resonancia magnética (RM) y un depósito moderado de hierro con distribución mixta, tanto en hepatocitos como en sistema reticuloendotelial en la biopsia hepática. El impacto clínico del síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólico no ha sido dilucidado y no pueden recomendarse flebotomías como tratamiento en estos pacientes. Excepcionalmente, el aumento de ferritina puede deberse a hemocromatosis hereditaria como enfermedad coexistente. <sup>(2)</sup>

## Ecografía hepática

El papel de la ecografía en el estudio de la patología difusa se reserva fundamentalmente a descartar la presencia de lesiones focales en un paciente con alteraciones analíticas y/o portador de una hepatomegalia. No obstante, ciertas patologías difusas pueden adquirir un patrón ecográfico más o menos característico que ayuda a su valoración. La característica ecográfica fundamental de la infiltración grasa es el hígado hiperecoico llamado "hígado brillante", igualando o superando la ecogenicidad del parénquima pancreático. Este aumento de ecogenicidad por la infiltración grasa provoca atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado

En función de estas características se distinguen tres grados:

- Tipo I. Leve:** Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Tipo II. Moderada:** Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos.
- Tipo III. Grave:** Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LHD, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos.

Esta afectación del parénquima hepático en la esteatosis puede presentarse como:

- Patrón difuso:** afecta a la totalidad del parénquima, aunque dentro de este patrón es bastante frecuente el observar zonas hipoecoicas que representan "áreas de parénquima normal" de límites más definidos (parecen continuarse con el parénquima graso) y sin

efecto masa (es frecuente su localización en el hilio hepático o en la zona próxima a la vesícula).

□ **Patrón focal:** corresponde a regiones de ecogenicidad aumentada sobre el fondo de un parénquima normal. Este patrón es frecuente, sobretodo en LHD. Es de fácil diagnóstico y fácil de diferenciar de la lesión ocupante de espacio (LOE) por la ausencia de efecto masa: no desplazan ni comprimen vasos hepáticos, ni alteran el contorno del hígado, y suelen presentar márgenes geográficos.

Para evaluar el grado de infiltración grasa, se usan la escala de medición propuesta por D. F. Chan, et al. Esta escala estratifica la esteatosis hepática en 3 grados:

- Hígado normal o grado 0 (0 puntos)
- Esteatosis hepática leve o grado 1(1 a 3 puntos)
- Esteatosis hepática moderada o grado 2 (4 a 6 puntos)
- Esteatosis hepática grave o grado 3 (7 a 9 puntos).

Características	Puntuación	Definición
Ecotextura	0	<b>Normal:</b> La ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal.
	1	<b>Cambio grasa leve:</b> Leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático.
	2	<b>Cambio grasa moderado:</b> Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	<b>Cambio grasa grave:</b> Existe una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal.
Visibilidad del Diafragma	0	<b>Normal:</b> El parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma.

	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>El contorno del diafragma es claramente observado.</p> <p><b>Cambio graso leve:</b> Atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático.</p> <p><b>Cambio graso moderado:</b> Intermedio entre la puntuación 1 y 3.</p> <p><b>Cambio graso grave:</b> Marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma.</p>
Estructuras vasculares hepáticas	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p><b>Normal:</b> La pared de las estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizadas.</p> <p><b>Cambio graso leve:</b> Leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas.</p> <p><b>Cambio graso moderado:</b> Intermedio entre la puntuación 1 y 3.</p> <p><b>Cambio graso grave:</b> Solo es posible observar las paredes de la porta central, no se observan las paredes de las estructuras portales periféricas.</p>

--	--	--

Utilizando estos criterios, la sensibilidad media de la ecografía para el diagnóstico de hígado graso es del 87% (60-100), y la especificidad es del 86% (56-95%). Cuanto mayor es el depósito de grasa, mayor es la sensibilidad y la especificidad. <sup>(20)</sup>

### **Ultrasonido Doppler**

La infiltración grasa del hígado puede cambiar la forma de la onda Doppler de las venas hepáticas. Los pacientes con hígado graso tienen alto grado de anomalías en la onda Doppler. Esta puede ser bifásica o monofásica, lo que parece estar en relación con el efecto compresor del depósito de grasa en los hepatocitos que la circundan. Un acortamiento de las fases de las ondas venosas se correlacionan con fibrosis hepática y esteatosis. <sup>(20)</sup>

### **Ultrasonido de contraste**

Se evalúan los cambios en la acumulación de microburbujas en diferentes enfermedades crónicas del hígado y en personas sanas después de la inyección de Levovist, agente de contraste compuesto de una capa externa y gas interno. Se observa que la mayor intensidad de contraste del ultrasonido está deprimida y hay desaparición más rápidamente de las microburbujas en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Estos cambios se correlacionan con el grado de fibrosis centrilobular y perisinusoidal, y no con la esteatosis.

Las principales limitaciones de la ecografía son que es operador dependiente, la obesidad del paciente y que la fibrosis hepática y la cirrosis pueden tener apariencias similares.

### **Tomografía axial computarizada**

La tomografía computarizada por su rapidez, su buena capacidad de visualización morfológica en la detección de enfermedad focal o difusa, así como las relaciones anatómicas con los órganos vecinos, la convierte en una buena alternativa diagnóstica

para el médico especialista, que a la vez con los avances en las técnicas de multidetectores y la amplia disponibilidad de ellos en el medio, obliga a que se tenga varios protocolos de este tipo de ayuda imaginológica, y que sumado a las nuevas técnicas como la tomografía de doble energía permiten una excelente evaluación del hígado.

La tomografía axial computarizada sin contraste es la técnica óptima para diagnosticar infiltración grasa del hígado mayor que 30 %. La evaluación de la esteatosis hepática por TAC depende de los valores atenuados denominados unidades Hounsfield (Hus) del parénquima hepático. El grado de disminución de la atenuación es el mejor determinante del grado de contenido de grasa hepática. La TAC tiene una sensibilidad de 82% y una especificidad de 100% para diagnosticar esteatosis hepática cuando el contenido de grasa es  $\geq 30\%$ . Aunque es un método rápido, no operador dependiente, se debe tener en cuenta la radiación a la que se expone a los pacientes. Al igual que la ecografía, es bastante exacta para diagnosticar esteatosis grado 2-3, pero no para detectar esteatosis grado 1. Por otro lado, la atenuación del parénquima hepático puede verse afectada por otros factores, como la presencia de exceso de hierro y glucógeno, drogas como la amiodarona y el metotrexate o hepatitis tóxica aguda y cirrosis.

### **Resonancia magnética**

La RM tiene capacidad de cuantificar la grasa hepática de forma incruenta con gran exactitud y se trata de la técnica de imagen más sensible y específica para el diagnóstico de esteatosis hepática. Tanto las técnicas de imagen por RM como la espectroscopia por RM tienen la capacidad de cuantificar la grasa hepática lo que las convierte en un adecuado biomarcador incruento de NAFLD. En los estudios de Imagen por RM puede evaluarse tanto cualitativa como cuantitativamente la esteatosis hepática mediante el efecto de desplazamiento químico en secuencias eco de gradiente. Este desplazamiento químico es la consecuencia de adquirir imágenes sensibles a las diferencias en frecuencia de precesión entre el agua y la grasa.

### **Diagnóstico histológico**

A pesar de su elevada incidencia y estrecha asociación con alteraciones metabólicas y la obesidad, no existen en la actualidad marcadores no invasivos que tengan alto valor predictivo para tamizaje o detección temprana de formas agresivas de hígado graso no alcohólico. La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para diferenciar paciente presentando esteatosis aislada de aquellos con esteatohepatitis (esteatosis, inflamación lobulillar, balonamiento de hepatocitos) para estadificación de la fibrosis. Aunque ha habido avances en las pruebas y métodos no invasivos, estas pruebas aún no pueden diagnosticar NASH y mostrar la gama completa de hallazgos proporcionados por hígado en biopsia. Sin embargo, la realización de una biopsia hepática en pacientes con sospecha de EHGNA sigue siendo controvertida en la práctica diaria debido a varias limitaciones de este procedimiento: requiere experiencia para interpretación, implica riesgo y conlleva un alto coste. Además la elevada prevalencia de hígado graso en todo el mundo y la falta de un tratamiento médico específico hacen inviable la indicación rutinaria de biopsia hepática por lo que requiere una indicación cuidadosa. Las indicaciones más frecuentes para realizar biopsia hepática en pacientes con NAFLD deben confirmar o excluir el diagnóstico de NASH y para estadificar la gravedad de la enfermedad, además de que puede ser útil para realizar un diagnóstico diferencial o para detectar una enfermedad hepática concomitante y estadificar la severidad de cada condición. <sup>(21)</sup>

## Clasificación histológica de la actividad y estadio de fibrosis en HGNA (0-8)

### Esteatosis (0-3):

- 0: < 5 % de los hepatocitos comprometidos
- 1: 5 - 33 % de los hepatocitos comprometidos
- 2: 33 - 66 % de los hepatocitos comprometidos
- 3: > 66 % de los hepatocitos comprometidos

### Inflamación lobular (0-3):

- 0: ninguna
- 1: < 2 focos por campo óptico x 200
- 2: 2 - 4 focos por campo óptico x 200
- 3: > 4 focos por campo óptico x 200

### Balonización (0-2):

- 0: ninguna
- 1: pocas células con balonización
- 2: muchas células con balonización

## Correlación entre el puntaje NAS y el diagnóstico histológico de EHNA:

≥ 5: EHNA probable o definida

3-4: indeterminada

≤ 2: no EHNA

### Puntuación de fibrosis:

- 1: fibrosis perisinusoidal o periportal
  - A: fibrosis leve perisinusoidal en zona 3
  - B: fibrosis moderada perisinusoidal en zona 3
  - C: fibrosis portal/periportal
- 2: fibrosis perisinusoidal en zona 3 con fibrosis portal /periportal
- 3: fibrosis en puente

#### 4: cirrosis

##### **Tratamiento**

Para prevenir la EHGNA:

- Mantenga un peso saludable.
- Lleve una dieta saludable.
- Haga ejercicio regularmente.
- Limite su consumo de alcohol.
- Utilice los medicamentos apropiadamente.

No hay un tratamiento específico para la EHGNA. El objetivo es manejar sus factores de riesgo y cualquier afección médica. <sup>(22)</sup>

Su proveedor le ayudará a comprender su afección y las elecciones saludables que pueden ayudarle a cuidar su hígado. Estas pueden incluir:

- Perder peso si presenta sobrepeso.
- Llevar una dieta saludable con un bajo contenido de sal.
- No beber alcohol.
- Mantenerse activo físicamente.
- Manejar afecciones médicas como la diabetes o la hipertensión arterial.
- Recibir vacunas contra enfermedades como la hepatitis A y la hepatitis B.
- Reducir sus niveles de colesterol y triglicéridos.
- Tomar los medicamentos como se le indica. Hable con su proveedor sobre las medicinas que toma, incluyendo hierbas, suplementos y medicinas compradas sin necesidad de una receta.

Bajar de peso y manejar la diabetes puede retrasar y en ocasiones revertir el depósito de grasa en el hígado.

Tratamiento farmacológico

Existen muchos fármacos en desarrollo para la EHGNA. La estrategia terapéutica en el futuro próximo deberá tomar en cuenta múltiples factores como el grado/estadio de la enfermedad (actualmente el estándar para determinarlo sigue siendo la biopsia hepática), las comorbilidades de cada paciente, principalmente en relación con el síndrome metabólico, condiciones emergentes asociadas a la EHGNA y factores genéticos. Además, será necesario tomar en cuenta factores no clínicos como el precio de los nuevos medicamentos y el acceso que se tenga a los mismos. A pesar de la necesidad imperiosa de una farmacoterapia eficaz para los pacientes con EHGNA, actualmente no existe un tratamiento estándar de atención disponible.

Tratamiento de la resistencia a la insulina

Metformina:

El uso de Metformina, medicamento usado en el tratamiento de diabetes y síndrome metabólico, ha producido resultados muy variables en el tratamiento de la NAFLD. Un meta-análisis reciente concluyó que la droga no mejora las aminotransferasas o la histología de hígado, en comparación a las modificaciones sobre el estilo de vida solamente <sup>44</sup>. A pesar de lo anterior, los pacientes con EHGNA y prediabetes o diabetes podrían recibir este medicamento, ya que su uso ha demostrado disminución de mortalidad general y del riesgo de hepatocarcinoma, por lo que inclusive en pacientes con hepatopatía crónica es importante considerar su uso en quien tenga indicación clínica. <sup>(23)</sup>

Miméticos de incretinas:



Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 están aprobados para el tratamiento de diabetes mellitus y obesidad debido a su efecto en la pérdida de peso, aumento de la beta-oxidación a nivel hepático, reducción en el apetito, disminución en la secreción de glucagón y aumento en la secreción de insulina estimulada por glucosa, así como efecto en las concentraciones de leptina y retraso en el vaciamiento gástrico. En el estudio Lira-NAFLD se evidenció reducción en la esteatosis hepática diagnosticada por resonancia magnética, únicamente en pacientes que tuvieron reducción de peso significativa. <sup>(23)</sup>

Fármacos que inducen la pérdida de peso

Orlistat:

Inhibe la lipasa pancreática, encargada de la hidrólisis de los TG de la dieta en el intestino, lo que provoca una menor absorción grasa e ingesta calórica y por tanto una pérdida de peso<sup>10</sup>. La absorción intestinal del Orlistat es menor del 1%, por lo que no tiene acciones sistémicas, sin embargo, los resultados de los estudios refieren una mejora en los niveles de aminotransferasas plasmáticas, de la resistencia a insulina y de la histología hepática que es proporcional a la pérdida de peso. También hay estudios que muestran una pequeña mejoría de la esteatosis hepática. <sup>(24)</sup>

Mysimba® (naltrexona y bupropion):

Se autorizó en España en octubre del 2016, pero aún no se encuentra comercializado. Está indicado en pacientes adultos y obesos para el control del peso como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física. Es una combinación de dos medicamentos: un inhibidor débil de la recaptación de dopamina y noradrenalina (bupropion), y un antagonista de los receptores opioides  $\mu$  (naltrexona). En pacientes que alcanzaban una pérdida del 10% de su peso durante un tratamiento de 56 semanas se observó una disminución de los niveles de aminotransferasas, sin embargo aún no existen estudios concretos sobre su efecto en la esteatosis hepática. <sup>(24)</sup>

Hipolipemiantes:

Estatinas:

Disminuyen la síntesis y el contenido intracelular de colesterol, logran una disminución significativa del colesterol LDL, aumento discreto del colesterol HDL y en el caso de algunas estatinas, descenso de los triglicéridos, puede ser utilizada en estadios finales de fibrosis (cirrosis compensada), debe de ser suspendida en cirrosis descompensada <sup>49</sup>. Estos medicamentos son efectivos en reducir el riesgo cardiovascular y la mortalidad en pacientes con NAFLD, son seguras y bien toleradas en pacientes con NAFLD y NASH con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo aquellos con transaminasas ligeramente elevadas, incluso puede ser beneficioso en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. <sup>(24)</sup>

Agentes citoprotectores y antioxidantes

Pentoxifilina:

La pentoxifilina inhibe múltiples citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- (TNF), y tiene efectos antioxidantes, disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno y aumentando la síntesis hepática de glutatión. Reduce la actividad de las transaminasas, el NAS y mejorar los parámetros histológicos: esteatosis, inflamación y fibrosis. También reduce el IMC y la glucemia basal, pero no los niveles de TNF. Sería aconsejable hacer más estudios controlados con placebo, con un tamaño muestral importante, bien diseñados y aleatorios para confirmar estos resultados. <sup>(25)</sup>

#### Vitamina E:

Es un antioxidante enfocado en mejorar el estrés oxidativo presente en la EHGNA. Se recomienda en pacientes con diagnóstico de EHGNA por biopsia, sin diabetes mellitus ni cirrosis. En el estudio PIVENS, la vitamina E a dosis de 800 UI/día por 96 semanas, mejoró de forma significativa la EHNA comparada con placebo (49% versus 19%), al igual que redujo la esteatosis y la inflamación lobular, sin efectos significativos en la fibrosis (41% versus 31%). En otros estudios se ha encontrado que la vitamina E tiene eficacia para mejorar la esteatosis y la balonización, pero no tiene efectos significativos en la inflamación ni en la fibrosis. Los efectos adversos a los que se ha asociado este compuesto en estudios observacionales, incluyen incremento en la mortalidad general, cáncer de próstata y enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico. <sup>(25)</sup>

#### Betaína:

Metabolito natural de la colina, capaz de elevar los valores de S- adenosilmetionina proteger frente a la esteatosis .En estudios realizados pacientes tratados con betaína por vía oral durante un año mostraron una notable disminución de la ALAT así como una mejoría histológica(disminución de la esteatosis, la actividad inflamatoria el grado de fibrosis)

#### Otras opciones terapéuticas en investigación

##### Agonistas de los receptores farnesoide X:

##### Ácido obeticólico

El ácido obeticólico (OA) es el primer agonista de su clase del receptor farnesoide X (FXR), que es un receptor intracelular de ácidos biliares .Participa en la regulación de la lipogénesis y la homeostasis de los ácidos biliares. La evidencia experimental muestra que el agonismo de FXR influye en varias vías que dan como resultado efectos beneficiosos en NASH, incluido un reducción de la lipogénesis hepática y mejora de la inflamación y fibrosis del hígado. En un estudio del 2019 ,25 mg de ácido obeticólico mejoró significativamente la fibrosis y los componentes clave de la actividad de la enfermedad por hígado graso. Los resultados de ese análisis intermedio planificado mostraron una mejoría histológica clínicamente significativa. <sup>(25)</sup>

##### Probióticos:

El uso de probióticos en el tratamiento de EHGNA es una buena estrategia terapéutica adyuvante ya que, como confirman los estudios en pacientes y animales de experimentación, mejoran los parámetros metabólicos induciendo una mayor sensibilidad a la insulina y mejorando el perfil lipídico, lo que permite disminuir el aporte de grasa al hígado y mejorar la esteatosis. Además, los probióticos reducen la inflamación y la actividad de las aminotransferasas, mejorando la beta-oxidación hepática, contribuyendo a

mejorar la enfermedad. Estos efectos se producen por cambios en la microbiota regulando la flora intestinal comensal y disbiosis y como consecuencia mejorando la integridad de la barrera intestinal con disminución de la permeabilidad de endotoxinas, dando lugar a efectos anti-inflamatorios y bactericidas que se manifiestan en el eje intestino-hígado, siendo un tratamiento eficaz para la EHGNA y su progresión a EHNA. <sup>(26)</sup>

Trasplante hepático:

La cirrosis relacionada con NASH es una indicación creciente para el trasplante de hígado (LT). En los países occidentales, el porcentaje de TH por hepatitis C ha disminuido en las últimas décadas, y la NASH se ha convertido en una de las indicaciones más comunes. En un reciente estudio multicéntrico de América Latina, la NASH-cirrosis fue la tercera etiología de enfermedad subyacente en CHC candidatos a TH. Se deben considerar las indicaciones para TH una vez que un paciente con NASH/cirrosis ha desarrollado una complicación como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por várices o disfunción hepatocelular. El TH se recomienda como primera opción para NASH-cirrosis y CHC dentro de los criterios de Milán cuando el tumor no es apto para la resección, en ausencia de invasión vascular tumoral y metástasis extrahepáticas. <sup>(26)</sup>

## **Diseño Metodológico**

**Clasificación de la investigación:** Investigación en desarrollo.

Se realizará una investigación con diseño experimental, controlado, abierto y aleatorizado en los pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de enfermedad por hígado graso no alcohólico que acudan a la consulta de gastroenterología en el Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos” durante el periodo comprendido del 1 de marzo del 2023 hasta 1 de marzo del 2025. Los pacientes se asignarán aleatoriamente a dos grupos en proporción de 1:1. Los pacientes del grupo 1 recibirán tratamiento con antioxidantes, dieta, ejercicios y el alimento funcional de fructooligosacáridos (Sirope FOS 55%) como coadyuvante y los del grupo 2 solo tendrán tratamiento con antioxidantes, dieta y ejercicios.

La serie de casos quedará conformada por 43 pacientes, de ellos 22 con diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico que cumplan los criterios de inclusión, que son los casos y un grupo de control con 21 pacientes.

### **Población**

La población de estudio estará conformada por todos los pacientes mayores de 18 años que asistan a las consultas de gastroenterología.

### **Muestra**

La muestra quedará conformada por los pacientes con el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica y que cumplan con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión:**

- Los pacientes que darán su consentimiento informado para participar en la investigación (Anexo 1).
- Pacientes con el diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico cuya clínica y exámenes complementarios correspondan a (Esteatosis hepática, en cualquier grado de ecogenicidad, y esteatohepatitis sin fibrosis).

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedad incapacitante o deterioro cognitivo.
- Pacientes con otras causas de hepatopatías crónicas concomitantes o cirrosis hepática por cualquier etiología.

**Control de sesgos del diseño:** quedarán excluidos los pacientes cuyo diagnóstico y seguimiento se realicen por otras especialidades.

**Principales variables de medición y operacionalización de las variables:**

Sociodemográficas (edad, sexo, lugar de procedencia, municipio en que reside y nivel de escolaridad).

Presentación evolutiva de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Factores de riesgo.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Exámenes complementarios que incluye hemoquímica y los hallazgos imagenológicos.

Suplemento de FOS.

Variables		Clasificación	Definición	Indicador	Escala
Socio-Demográficas	Edad	Cuantitativa Discreta	Se refiere al número de años cumplidos en el momento que se diagnostica la enfermedad hepática grasa no alcohólica	Años cumplidos	18-27años 28-37años 38-47años 48-57años 58 años y más
	Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Según sexo biológico de pertenencia.	Sexo	Femenino Masculino
	Lugar de procedencia	Cualitativa Discreta Dicotómica	Se refiere al lugar donde el paciente radica (vive) dentro de la provincia.	Sitio donde vive el paciente	Urbana Rural
	Municipio en que reside	Cualitativa Discreta Politómica	Se refiere al lugar donde el paciente radica (vive) dentro de la provincia.	Sitio donde vive el paciente	Sancti Spiritus Trinidad Jatibonico Cabaiguán Yaguajay Fomento La Sierpe Taguasco
	Nivel de escolaridad	Cualitativa Discreta Politómica	Se refiere al grado de escolaridad vencido por el paciente		
Forma evolutiva de la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica		Cualitativa Nominal Politómica	Esteatosis hepática	Variantes de la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica	Sí
			Esteatohepatitis sin fibrosis		No
			Esteatohepatitis con fibrosis		Sí
			Cirrosis hepática		No
					Sí

					No
Factores de riesgo	Predisposición genética	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedentes patológicos familiares de enfermedad hepática grasa no alcohólica	Tenencia	Sí No
	Comorbilidad con enfermedades asociadas al síndrome metabólico	Cualitativa Nominal Politémica	Se refiere a que la EHGNA conomite junto con enfermedades que conforman el espectro del síndrome metabólico.	Diabetes Mellitus tipo II	Sí No
				Hiperlipidemia	Sí No
				Hipertensión arterial	Sí No
	Medidas antropométricas	Cuantitativa Ordinal Politémica	Se refiere al Índice de masa corporal <u>Peso Kg</u> Talla cm <sup>2</sup>	-Menor 18 kg/m <sup>2</sup>	Bajo peso
				-Entre 18 y 24.9 kg/m <sup>2</sup> -Entre 25 y 29.9 kg/m <sup>2</sup> -Mayor o igual a 30 kg/m <sup>2</sup>	Normopeso Sobrepeso Obeso
		Cualitativa Nominal Dicotómica	Diámetro de la cintura/cadera en obesidad abdominal:	Mujer mayor 88 cm Hombre mayor 101 cm	Sí No
Estilo de vida			Se refiere a la actividad realizada diariamente	<b>Sedentario:</b> realización de actividad	No adecuado Adecuado

				<p>física durante menos de 15 minutos y menos de tres veces por semana y tareas cotidianas durante el último trimestre</p> <p><b>No sedentario:</b></p> <p>caminatas (30 minutos al día, durante 5 o más días a la semana), juegos, bailes, trabajo extra no intenso, trotes, carreras, aeróbicos deportes, trabajos intensos.</p>	
	Hábitos dietéticos	Cualitativa Nominal Dicotómica	<p><b>Hábitos dietéticos saludables</b> :se refiere cuando en la dieta se consume verduras y frutas, alto contenido de pescado y pobre en azúcar</p>	Tenencia	<p>Sí</p> <p>No</p>

Manifestaciones clínicas	Interrogatorio	Cualitativa Nominal Politómica	Se refiere a los síntomas encontrados al interrogatorio	Tenencia	Ninguno  Dolor o molestias en hipocondrio derecho  Trastornos dispépticos inespecíficos  Astenia  Fatiga  Mialgias  Otros
	Examen físico	Cualitativa Nominal Politómica	Se refiere a los signos encontrados al examen físico	Tenencia	Negativo  Hepatomegalia  Xantomas / Xantelasmas  Insuficiencia hepatocelular  Esplenomegalia  Otros
	Clasificac	Cualitativa	Se refiere a la	Etapas	Estea-   Leve



	ión evolutiva de la enfermedad	Nominal	etapa evolutiva en que se encuentra la enfermedad en el momento del diagnóstico.	evolutiva	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">tosis hepática</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>Severa</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Esteatohepatitis</td> <td>Sin fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Con fibrosis</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Cirrosis Hepática</td> </tr> </table>	tosis hepática	Moderada	Severa	Esteatohepatitis	Sin fibrosis	Con fibrosis	Cirrosis Hepática	
tosis hepática	Moderada												
	Severa												
Esteatohepatitis	Sin fibrosis												
	Con fibrosis												
Cirrosis Hepática													
Exámenes Complementarios	Hemoquímica (se refiere a los exámenes que comprenden de la química sanguínea)	Cuantitativa Ordinal Politómica	<p><b>Hemograma:</b>  Hemoglobina:  Mujeres: 11.0-13.0 g/L Hombres: 12.0-15.0 g/L</p> <p>Leucocitos: 5-10 x 10<sup>9</sup> /L</p> <p>VCM:  Mujeres: 77.2-97.5 fl Hombres 83.7-96.3 fl</p> <p>Plaquetas: 150-350 x 10<sup>9</sup>/L)</p> <p>Estudio de coagulación medido por el International Normalized Ratio (INR) rango menor 1.5</p> <p>Alaninoaminotransferasa (ALT):menor 49 IU/L</p> <p>Aspartoaminotransferasa (AST): menos 46 IU/L.</p> <p>Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT):  Hombre (H): 10-45 IU/L  Mujer (M): 5-32 IU/L</p>	Valores establecidos por laboratorio	Normal Aumentado								

			<p>Fosfatasa alcalina (FAL): 100-290 IU/L</p> <p>Glucemia: 4.2-6.11 mmol/L).</p> <p>Creatinina (47.6-113.4 mmol/L).</p> <p>Triglicéridos : H:0.68-1.80 mmol/L M:0.46-1.60 mmol/L</p> <p>Colesterol total: 3.87-6.71 mmol/L</p> <p>Ácido Úrico: H:208-428 mmol/L M:155-357 mmol/L</p> <p>Viológicas: Las serologías para hepatitis B (HBsAg) y hepatitis C (anti VHC).</p>		
	<p>Imagenológicos (Se refiere a la ecosonografía abdominal</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>-Tamaño de la glándula hepática normal, aumentada, disminuida. -Ecogenicidad difusa (ligera, moderada o severa respecto al parénquima renal -Atenuación: Pérdida de la definición/no visualización de estructuras profundas (diafragma, vasos, segmentos posteriores hepáticos).</p>	<p>Tenencia de hallazgos</p>	<p>Sin hallazgos ultrasonográficos  Con hallazgos ultrasonográficos</p>

	Endoscópicos(se refiere a la visualización directa de la glándula hepática)	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Tamaño aumentado, disminuido o normal de la glándula hepática. -Color tinte naranja que refracta la luz o carmelita pálido. -Superficie (lisa, presencia de tractus fibrosos, presencia de micro o macro nódulos. - Bordes (finos, gruesos o festoneados) -Consistencia (normal, aumentada o disminuida)	Tenencia de alteraciones endoscópicas	Sin alteración endoscópica.  Con alteración endoscópica.
	Histológicos ( se refiere a las alteraciones histopatológicas encontradas en la glándula hepática)	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Presencia de grasa: *Grado 1: glóbulos de grasa en < 33% de los hepatocitos *Grado 2: glóbulos de grasa entre 33-66% de los hepatocitos *Grado 3: glóbulos de grasa en > 66% de los hepatocitos - Balonamiento -Cuerpos de Mallory -Inclusiones micro o macrovesiculares	Tenencia de alteraciones histológicas	Sin alteración histológica. Con alteración histológica.
Suplemento	FOS(Fructoligosacárido)	Cualitativa Discreta	Suplemento dietético del tipo de los prebióticos utilizado en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica.	Variante de suplemento o dietético usado en la enfermedad hepática grasa no alcohólica	Si No

Para estimar la proporción de pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica se calculará: la proporción de pacientes con diagnóstico confirmado de EHGNA ( $\text{Total de pacientes con diagnóstico reciente o previo} / \text{Total de pacientes atendidos en consulta con clínica sugestiva de EHGNA} \times 100$ ); se calculará el intervalo de confianza para la proporción con confiabilidad del 95 % para estimar el verdadero valor del parámetro en la población. Además se calcularán las proporciones de pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica según estadio evolutivo.

## **Métodos:**

### **Nivel teórico**

- Histórico lógico: profundizará en los criterios de los diferentes autores acerca de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, su historia natural evolutiva y diagnóstico médico.
- Análisis y síntesis: posibilitará el análisis de todos los elementos teóricos necesarios de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica que permitan sintetizar la fundamentación de la misma, para arribar a conclusiones parciales, finales y a recomendaciones.
- Inductivo- Deductivo: posibilitarán que a partir de elementos generales relacionados con la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica se aborden las particularidades del diagnóstico, seguimiento y tratamiento.
- Enfoque sistémico: establecerá las diferentes formas de presentación partiendo de la concepción teórica que llevará a la interacción entre los elementos que la integran.

### **Nivel empírico**

- Observación Científica: a través del interrogatorio se determinará las manifestaciones clínicas de la enfermedad así como la forma de presentación de la misma.
- Análisis de documentos: se hará una revisión bibliográfica referente al tema, se trabajará con la historia clínica individual de los pacientes con dicho diagnóstico.

### **Nivel estadístico o matemático:**

- Cálculo porcentual: se realizará para reflejar los resultados obtenidos de los diferentes datos numéricos en la entrevista semiestructurada.
- Estadística descriptiva: se utilizará para extraer conclusiones sobre la población de estudio partiendo de las características conocidas de la muestra.

## **Técnicas y procedimientos:**

Para la obtención de la información se utilizarán como fuentes primarias métodos directos e indirectos: el interrogatorio y la observación como método directo y la aplicación de un modelo de recogida de la información en forma de entrevista semiestructurada, como método indirecto. La fuente secundaria será el análisis documental mediante la revisión de la historia clínica de las personas con diagnóstico de Esteatosis hepática.

El instrumento diseñado para recoger la información (ver anexo) será validado mediante criterios de expertos, los cuales harán las sugerencias necesarias para el perfeccionamiento de la propuesta, teniendo en consideración la estructura, el contenido y su pertinencia. Será aplicado a todas las personas mayores de 18 años atendidas en consultas de Gastroenterologías con diagnóstico de Esteatosis hepática y la información o datos recopilados serán utilizados con fines investigativos.

Se realizarán talleres con los médicos que decidan colaborar con el proyecto para unificar criterio y definir líneas de trabajo.

### **Análisis de la información:**

Las variables cualitativas se analizarán mediante la triangulación de datos y las variables cuantitativas se utilizarán métodos estadísticos descriptivos en forma de tablas y gráficos con cálculo porcentual.

Una vez recolectado el dato primario a partir de las historias clínicas hospitalarias, las hojas de cargo de la consulta de enfermedad hepática grasa no alcohólica y los informes del laboratorio se confeccionará una base de datos para el procesamiento de la información y los resultados que se obtengan serán agrupados en tablas estadísticas de dos o más entradas para su análisis y discusión, esta se realizará mediante una amplia y profunda revisión de la literatura internacional y nacional sobre el tema, lo cual permitirá arribar a conclusiones y ofrecer recomendaciones.

La información obtenida de cada caso en estudio permitirá la confección de una base de datos en una PC Pentium IV, mediante un Sistema de gestión de información. La base de datos se procesará por el paquete estadístico EPINFO versión 6.0, EPIDAT y el SPSS, versión 10.0 para Windows, para uso del programa de análisis, ello permitirá construir la distribución de frecuencia y cruzamiento de las variables de interés en el estudio. Dichas distribuciones reflejarán la frecuencia absoluta y por cientos de las categorías de cada variable. Los resultados se mostrarán en tablas y gráficos que permitirán la mejor comprensión del fenómeno estudiado, su análisis y discusión, lo que se realizará mediante una amplia y profunda revisión de la literatura nacional e internacional sobre el tema y contrastando los resultados con los obtenidos por otros investigadores, este proceder permitirá arribar a conclusiones y ofrecer recomendaciones.

### **Cronograma:**

#### **Planificación de las tareas de la investigación**

<b>ETAPAS</b>	<b>FECHA DE INICIO</b>	<b>FECHA DE TERMINACION</b>	<b>ACTIVIDADES PRINCIPALES ETAPAS RESULTADOS ALCANZAR</b>	<b>POR Y A</b>
1-Organización.	Marzo/2023.	Abril/2023.	Búsqueda y análisis de bibliografía básica.	
2-Planificación	Mayo/2023.	Agosto /2023.	Confección del diseño metodológico y su evaluación por el director de la unidad, el Consejo Científico y el Comité de Ética Médica Investigaciones de la unidad o municipio.	
	Agosto/2023.	Septiembre/2023.	Entrega del diseño metodológico.	
3-Ejecución.	Febrero/2024.	Julio/2024.	Recolección de los datos primarios a través de la encuesta.  Búsqueda, organización y análisis de bibliografía	

			complementaria de otros autores sobre el tema.
4-Procesamiento y análisis de la información	Agosto/2024.	Septiembre/2024.	Organización, procesamiento y análisis de los datos primarios.  Búsqueda, organización y análisis de bibliografía complementaria.
5- Informe final de la investigación	Noviembre/2025	Noviembre/2025.	Confección del informe final de la investigación.
6- generalización de los resultados	Diciembre/ 2025	Diciembre/2025	Generalización de los resultados, fórum, publicaciones y otros eventos.

**Presupuesto:**

**PRINCIPALES RECURSOS HUMANOS**

<b>PARTICIPANTES</b>	<b>% PARTICIPACIÓN</b>	<b>DE SALARIO MENSUAL</b>	<b>% DEL TIEMPO DEDICADO A LA INVERSIÓN</b>	<b>PRESUPUESTO ANUAL POR SALARIO</b>
Dra. Beatriz Ferrer Veloso	90%	\$ 5560.00	10%	6672.00
Dr. Kendra Carrazana Román	10%	\$ 6330.00	5%	3798.00
<b>TOTAL</b>	<b>100,0%</b>	<b>11755.00</b>		<b>10470.00</b>

**RECURSOS MATERIALES:**

<b>Descripción del recurso</b>	<b>Unidad de medida</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo unitario de cada recurso (USD)</b>	<b>Costo total de cada recurso (USD)</b>
Hoja de papel de 8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> x 11	Paquete (500 hojas)	2	7.10	14.20
Cinta de Impresora	Unidad	1	2.50	2.50
Tóner de	Unidad	1	80.00	80.00

impresora láser				
Bolígrafos	Unidad	5	0.25	1.25
Presilladora	Unidad	1	3.20	3.20
Presillas para presilladora	Caja	2	0.75	1.50
Ponchadora	Unidad	1	3.00	3.00
Regla milimetrada	Unidad	1	0.45	0.45
Plumones resaltadores varios colores	Unidad	4	1.75	7.00
Gárgolas	Unidad	3	0.50	1.50
Memoria flash 1 Gb	Unidad	1	35.00	35.00
Costo del total de los recursos materiales necesarios				\$149.60

## OTROS RECURSOS

PARTICIPACIÓN EN EVENTOS (DURANTE LA INVESTIGACIÓN)	NÚMERO DE PERSONAS	NÚMERO DE EVENTOS	NÚMERO DE DÍAS	GASTOS DIARIOS POR PERSONA EN MN	GASTOS TOTALES (MN)
Inscripción	1	2	-	\$200.00	\$400.00
Pasaje	1	2	-	\$69.00	\$138.00
Viáticos (alimentación)	1	2	6	\$15.50	\$180.00
Alojamiento	1	2	6	\$20.00	\$240.00

## PRESUPUESTO POR AÑO ACADÉMICO:

ELEMENTOS DE GASTOS (MN)	AÑOS DE LA INVESTIGACIÓN			TOTAL (\$)
	1ER AÑO	2DO AÑO	3ER AÑO	
Salarios	56804.00	56804.00	56804.00	170412.00
*Salarios complementarios (9.09% del salario anual)	5163.48	5163.48	5163.48	15490.44
*25% de impuestos sobre el salario anual	14201.00	14201.00	14201.00	42603.00
*Seguridad social (14% de salarios)	7952.56	7952.56	7952.56	23857.68
<b>SUB-TOTAL DE SALARIOS</b>	<b>84121.04</b>	<b>84121.04</b>	<b>84121.04</b>	<b>252363.12</b>
*Recursos materiales	-	-	-	-

*Otros recursos	-	-	-	-
*Sub- contrataciones	-	-	-	-
<b>SUB-TOTAL RECURSOS MATERIALES</b>	-	-	-	-
*Inscripción de eventos	200.00	200.00	200.00	<b>600.00</b>
*Viáticos para eventos (pasaje)	-	-	-	-
*Viáticos para eventos (alimentación)	46.50	46.50	46.50	<b>139.5</b>
*Alojamiento para eventos	60.00	60.00	60.00	180.00
<b>SUB-TOTAL EVENTOS</b>	306.50	306.50	306.50	<b>919.5</b>
<b>GASTOS TOTALES DEL PROYECTO</b>	<b>84427.54</b>	<b>84427.54</b>	<b>84427.54</b>	<b>253288.62</b>

### Salidas a obtener:

- Evaluar la eficacia y seguridad del KestoMix 55 %, como tratamiento coadyuvante en los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica en Sancti-Spíritus entre marzo de 2023 al 2025.
- Tesis de grado de Especialidad de Gastroenterología
- Realizar publicaciones de la tesis en revistas científicas de alcance nacional e internacional.

### Impactos esperados

Impacto científico: Se presentará un estudio sobre la eficacia y seguridad del uso del KestoMix 55 %, como tratamiento coadyuvante en los pacientes con enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica en la consulta provincial de gastroenterología en Sancti-Spíritus, para lograr una mejor evolución de estos pacientes, minimizar las complicaciones, con lo que se aportará información novedosa sobre la enfermedad.

Impacto económico: A través de la presente investigación, disminuirán los gastos económicos que implica la enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica logrando el mantenimiento de la función social de estos pacientes con una mejor calidad de vida.

Impacto social: El estudio que se presenta será en aras de lograr un una mejor evolución de la enfermedad, trazar estrategias preventivas para evitar descompensaciones y complicaciones, interviniendo positivamente en el estado de salud de los pacientes.

### Experiencia del jefe del proyecto y su equipo relacionada con los objetivos del proyecto:

El jefe del proyecto es residente de primer año, que como salida a su investigación será graduarse de especialista de primer grado en Gastroenterología y que procede como vía directa y en sus años de formación realizo tareas investigativas relacionadas al tema en cuestión.

El tutor es especialista de segundo grado en Gastroenterología, profesor auxiliar, responsable junto a la asesora del proyecto de la consulta de enfermedad de hígado graso no alcohólico de la provincia y cuya línea de investigación se encuentra relacionada con la temática.



## Aspectos éticos

La investigación desde el punto de vista ético cumplirá con la Declaración de Helsinki (Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, actualizada por la Asamblea Médica Mundial, Fortaleza, Brasil 2013).

La investigación respeta los postulados de la ética y tiene como objetivo fundamental el puramente científico, sin afectaciones del medio ambiente, ni riesgos predecibles. Para realizar la recogida de la información, se le informó a los participantes de forma independiente el objetivo de la investigación y la inocuidad de la misma, se les explicó que su participación sería voluntaria y una vez incorporados a ésta, tendrían la posibilidad de abandonarla si así lo decidieran. La disposición a colaborar en el estudio se plasmó en un modelo de consentimiento informado (ver anexo), debidamente firmado por ellos, el autor y un testigo, que también dio fe del respeto absoluto a la confidencialidad de sus identidades e información. La información obtenida no será empleada para otros fines fuera del marco de la investigación. Los datos primarios se manejarán con discreción y en una etapa posterior se publicarán y presentarán en eventos científicos, además tendrá como salida el tema doctoral del Jefe del Proyecto.

## Bibliografía:

1. Serra Valdés MA, Serra Ruiz M, Viera García M. Las enfermedades crónicas no transmisibles: magnitud actual y tendencias futuras. Rev Finlay. 2018;8(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342018000200008#:~:text=EL%20tratamiento%20de%20las%20enfermedades,de%20su%20grado%20de%20desarrollo](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342018000200008#:~:text=EL%20tratamiento%20de%20las%20enfermedades,de%20su%20grado%20de%20desarrollo)
2. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Revista argentina de endocrinología y metabolismo. 2017;54(1):37-46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-diagnostico-esteatosis-hepatica-por-metodos-S0326461016300651>
3. Promrat K, Kleiner DE, Niemeir HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non alcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010;51(1):121-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799538/>
4. Suárez González M, López Mejías VM, Eirin Rey JM, et al. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Algunas consideraciones diagnósticas. Acta medica del centro. 2017;11(2). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>

5. Álvarez Borges CR, Linares Batista I. Incidencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Gaceta médica espirituaana. 2020;22(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1608-89212020000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000200001)
6. Carvajal Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulinoresistencia. Medicina legal. 2015;32(2). Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152015000200015](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000200015)
7. Castañeda Guillot C. Enfermedad hígado graso no alcohólico y microbiota intestinal. Revista Cubana de Pediatría. 2022;94(3):e1692. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1692>
8. Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, Vutetta L. Intestinal Microbiome Shifts, Dysbiosis, Inflammation, and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. Front Microbiol. 2018;9:61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441049/>
9. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular mechanisms and strategies to manage. Inter J Mol Sci. 2020;21(21): 8351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171747/>
10. Nápoles Valdés MB, Ibarra Ulloa R. Microbiota intestinal y la dieta en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gaceta medica espirituaana. 2018;20(3). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1826/html>
11. Castañeda Guillot C. Actualización en prebióticos. Rev cubana de Pediatría. 2018;90(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312018000400008#:~:text=Los%20beneficios%20que%20en%20la,la%20producci%C3%b3n%20de%20metabolitos%30bacterianos](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000400008#:~:text=Los%20beneficios%20que%20en%20la,la%20producci%C3%b3n%20de%20metabolitos%30bacterianos)
12. Sahuquillo Martínez A, Ramírez Manent JI, Torres Moreno M, Solera Albero J, Tárraga López PJ. La ecografía, técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. Journal of Negative and No Positive Results. 2020;5(4):392-427. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2529-850X2020000400004](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000400004)
13. Sahuquillo Martínez A. Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico. (Tesis Doctoral). Madrid. Universidad Autónoma de Madrid;2017. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681344/sahuquillo\\_martinez\\_alicia.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681344/sahuquillo_martinez_alicia.pdf?sequence=1)
14. Castro L, Silva G. Hígado Graso no Alcohólico. Rev. Med. Clin. Condes 26(5)600-612, 2015. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401500125X>
15. Ruales F, Barbano J, Gómez E. Infiltración grasa hepática difusa y su correlación con el índice de masa corporal, los triglicéridos y las transaminasas. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2012;42(4):278-284. Disponible en: <https://repositorio.urosario.edu.co/handle/10336/1965>
16. Arab JP, Dirchwolf M, Álvarez-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernández M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Annals of Hepatology 2020; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268120301770>
17. Piñero F, Pages J, Marciano S, Fernandez N, Silva J, Anders M, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. World J Hepatol. 2018; 10 (1): 41-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5787683/>

18. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Sánchez Vega JA, Díaz Fondén J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. MEDISAN. 2015; 9(7). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015000700009#:~:text=El%20t%C3%A9rmino%20h%C3%ADgado%20graso%20o,d%C3%ADa%20en%20hombres%20y%2010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000700009#:~:text=El%20t%C3%A9rmino%20h%C3%ADgado%20graso%20o,d%C3%ADa%20en%20hombres%20y%2010)
19. Ciocca M, Ramonet M, Álvarez F. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: una nueva epidemia en la edad pediátrica. Arch. Argent.pediatr. 2016.114(6). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n6a15.pdf>
20. Cinta Sin M, Querol V, Delás J. Ecografía por ultrasonografía en la enfermedad hepática grasa no alcohólica. 2020.52(9):664-665. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713101/>
21. González González EL, López Mejías VM, Díaz Oliva SE, et al. Caracterización analítica e histológica del hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo II. Acta medica del centro. 2016.10(4). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/761/1003>
22. Moreno Sánchez D. Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica. Gastroenterol hepatol. 2015;125(3):108-116. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-tratamiento-medico-hepatopatia-grasa-no-13076737?code=fRwrQocGXhEMKVaT68ybs1tZUeDCS7&newsletter=true>
23. Ampuero J, Sánchez Torrijo Y, Aguilera V, Bellido F, et al. Nuevas perspectivas terapéuticas en la esteatohepatitis no alcohólica. 2018. 41 (2). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-nuevas-perspectivas-terapeutia-esteatohepatitis-no-S0210570517301838>
24. Lanuza F, Sapunar J, Hofmann E. Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad grasa no alcohólica. Rev med Chile. 2018;146(8). Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000800894](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000800894)
25. Córdova Pluma VH, Vega López CA, Ortega Chavarría MJ. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Med int mex. 2021;37(3):396-402. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim213j.pdf>
26. Aller R, Fernández Rodríguez C, Lacono O, Bañares R, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Gastroenterol hepatol. 2018;41(5):328-349. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-documento-consenso-manejo-enfermedad-hepatica-S0210570518300037>

## Anexos

### Anexo 1.

Consentimiento informado.

Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos  
Sancti Spíritus

#### *Consentimiento Informado*

Autorización para la participación de la investigación: Uso de KestoMix 55% en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en Sancti Spíritus. 2023-2025 cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del KestoMix 55 %, como tratamiento coadyuvante en los pacientes con Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico.

El artículo 49 de la Constitución de la República, establece el derecho que tiene todos los ciudadanos del país, a que se le atienda y proteja su salud y la obligación que tiene el estado de garantizar este derecho de recibir la asistencia médica de forma gratuita, mediante la red de instalaciones de servicios médicos.

El MINSAP de acuerdo a la Ley No. 41 de Salud Pública aprueba los métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento que se utilizan en el sistema nacional de salud que los procedimientos diagnósticos, terapéuticos, médicos y quirúrgicos a pacientes, se realizan con la aprobación de estos, exceptuándose los menores de edad o incapacitados mentales, cuyo supuesto requiere la autorización del padre, madre, tutor o representante legal en su caso. A tenor de lo expresado anteriormente se deja constancia que:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Por la presente, después de ser explicado por los médicos de asistencia, las características de mi patología y el proceder diagnóstico y de tratamiento médico y quirúrgico, así como las complicaciones descritas que pueden ser reales, posibles y no atribuibles al buen ejercicio de la práctica médica: de manera voluntaria doy mi consentimiento a participar en la investigación y autorizo la realización de los estudios necesarios, significando que me han dado la posibilidad de preguntar todas mis interrogantes, habiendo sido contestadas satisfactoriamente, por lo que en pleno uso de mis facultades, conscientemente solicito y autorizo el proceder informado previamente.

Paciente/persona autorizada a consentir \_\_\_\_\_

El Familiar \_\_\_\_\_

Médico de Asistencia \_\_\_\_\_

**REVOCACIÓN:** Se me explica además que puedo retirarme de la investigación si así lo decido sin que esto influya en los servicios que estoy recibiendo

HC: \_\_\_\_\_

Yo: \_\_\_\_\_ (Nombre y dos apellidos del paciente)

Edad: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Ci: \_\_\_\_\_  
Nombre y Apellidos del familiar:

Dirección:

Ci: \_\_\_\_\_

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha..... Y no deseo proseguir en la investigación, que doy con esta fecha por finalizado.

En \_\_\_\_\_ :*(Lugar)*

Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Fdo. Médico

\_\_\_\_\_  
Fdo. Paciente

\_\_\_\_\_  
Fdo. Familiar

## Anexo 2.

Guía documental o entrevista semiestructurada:

Estimada/o compañero/a:

Con la presente entrevista semiestructurada pretendemos abordar acerca de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, por lo que solicitamos su consentimiento para participar en ella.

La información obtenida será empleada para fines investigativos, donde los datos primarios se utilizarán con discreción y en una etapa posterior se publicarán.

Esperamos tu ayuda .Gracias.

1- Datos de identificación general.

Iniciales del paciente:

Edad:

Sexo: \_\_masculino \_\_femenino

Lugar de procedencia

\_\_Urbano

\_\_Rural

Municipio en que reside

\_\_Sancti Spíritus

- Trinidad
- Jatibonico
- Cabaiguán
- Yaguajay
- Fomento
- La Sierpe
- Taguasco

Nivel de escolaridad

- Primaria terminada
- Secundaria terminada
- Preuniversitario terminado
- Universitario

## 2. Presentación evolutiva de la enfermedad

- Esteatosis hepática ( ) Leve
  - ( ) Moderada
  - ( ) Severa

- Esteatohepatitis ( ) Sin fibrosis
  - ( ) Con fibrosis

- Cirrosis hepática

## 3. Factores de riesgo

- Predisposición genética
  - ( ) Sí
  - ( ) No

- Comorbilidad con enfermedades asociadas al Síndrome metabólico
  - ( ) Diabetes Mellitus tipo II
  - ( ) Hiperlipidemia
  - ( ) Hipertensión arterial
  - ( ) Obesidad

Medidas antropométricas de la cintura/cadera en obesidad abdominal:

- Mujer mayor 88 cm ( ) Sí
  - ( ) No

Hombre mayor de 101 cm ( ) Sí

( ) No

\_\_\_ Estilo de vida ( ) Sedentario

( ) No sedentario

\_\_\_ Hábitos dietéticos ( ) No adecuado

( ) Adecuado

#### 4. Manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

##### 4.1 Síntomas frecuentes que presentó o presenta:

\_\_\_ Ninguna

\_\_\_ Dolor o molestias en hipocondrio derecho

\_\_\_ Trastornos dispépticos inespecíficos

\_\_\_ Astenia

\_\_\_ Fatigas

\_\_\_ Mialgias

\_\_\_ Otros

##### 4.2 Signos encontrados al examen físico

\_\_\_ Negativo

\_\_\_ Hepatomegalia

\_\_\_ Xantomas / Xantelasmas

\_\_\_ Insuficiencia hepatocelular

\_\_\_ Esplenomegalia

\_\_\_ Otros

##### 5. Exámenes hemoquímicos realizados:

Hemoglobina: ( ) normal ( ) elevado

AST: ( ) normal ( ) elevado

ALAT: ( ) normal ( ) elevado

Glucemia: ( ) normal ( ) elevado

Colesterol: ( ) normal ( ) elevado

Triglicéridos: ( ) normal ( ) elevado

Ácido Úrico: ( ) normal ( ) elevado

Fosfatasa alcalina: ( ) normal ( ) elevado

GGT: ( ) normal ( ) elevado

Pruebas virológicas: ( ) Positiva ( ) negativa

##### 6. Hallazgos en los estudios imagenológicos realizados (ultrasonido abdominal)

( ) Sin hallazgos

( ) Con hallazgos Cuáles?-----

- Tamaño de la glándula hepática.  normal  aumentado
- Disminuido
- Ecogenicidad difusa (ligera, moderada o severa respecto al parénquima renal)
- Atenuación: Pérdida definición/no visualización estructuras profundas (diafragma, vasos, segmentos posteriores hepáticos).

7. Hallazgos endoscópicos en la laparoscopia diagnóstica

- Sin alteración endoscópica.  Con alteración endoscópica. Cuáles?
- Tamaño aumentado, disminuido o normal de la glándula hepática.
- Color tinte naranja que refracta la luz o carmelita pálido.
- Superficie (lisa, presencia de tractus fibrosos, presencia de micro o macro nódulos).
- Bordes (finos, gruesos o festoneados)
- Consistencia

8. Alteraciones en la histología:

- Sin alteraciones histológicas
- Con alteraciones histológicas

Cuáles?

- 
- 
- 

9. Tratamiento que utiliza.

- Con FOS (Fructoligosacárido)
- Sin FOS (Fructoligosacárido)

**ANEXO 3.**

**Solicitud para revisión documental.**

A través del presente documento; la Dra. \_\_\_\_\_; residente de la especialidad de Gastroenterología del Hospital Universitario “Camilo Cienfuegos” de Sancti Spíritus y autora de la investigación: Uso de KestoMix 55% en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en Sancti Spíritus.2023-2025; solicito a COMITÉ DE ÉTICA MÉDICA de la institución el autorizo para realizar la revisión documental de las Historias clínicas de las pacientes objeto de estudio.

Para que así conste procedemos a rubricar el documento a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del 20 \_\_\_\_:

\_\_\_\_\_ Autor de la investigación.

\_\_\_\_\_ Tutor de la investigación.



\_\_\_\_\_ Subdirector de Maternidad Provincial.

\_\_\_\_\_ Presidente del Comité de Ética Médica