

Actualización del abordaje farmacológico de la enfermedad Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica

Update on the pharmacological approach to Metabolic Dysfunction Associated Steatosis disease

Xavier Oswaldo Jara Ramón ¹[0009-0003-4999-2864], Paola Verónica Orellana Bernal ²[0009-0008-8126-824X]

^{1,2} Universidad Católica de Cuenca (UCACUE),
Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador

¹xojarar62@est.ucacue.edu.ec, ²paola.orellana@ucacue.edu.ec

Recibido: 2023-08-27

Revisado: 2023-09-06 al 2023-09-24

Corregido: 2023-10-01

Aceptado: 2023-10-06

Publicado: 2023-10-13

Salud ConCiencia ISSN:
2953-5247



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras. The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen

Introducción: la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es una afección con alta prevalencia y morbilidad, considerada como un problema de salud pública, que no solo afecta a la salud individual y economía familiar, sino que ha ocasionado un gran impacto en los costos de sistemas de atención médica a nivel global.

Objetivo: describir la actualización del abordaje farmacológico de la enfermedad esteatósica asociada a disfunción metabólica

Resultados: la MASLD está estrechamente vinculada a enfermedades cardiovasculares, lo que resalta la importancia de enfoques holísticos y estrategias de prevención adaptadas a diferentes poblaciones. Además, se está avanzando en el tratamiento de MASLD, explorando medicamentos hipoglucemiantes y agentes como GLP-1 para reducir la acumulación de grasa hepática.

Conclusiones: La MASLD está estrechamente relacionada con las ECV, representando un riesgo independiente. Su creciente prevalencia exige un enfoque holístico que incluye concienciación, detección temprana, estratificación de riesgos, tratamiento multidisciplinario y colaboración en investigación.

Palabras clave: drogas en investigación, epidemiología, enfermedad del hígado graso no alcohólico, resultado del tratamiento, terapéutica.

Abstract

Introduction: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a condition with high prevalence and morbidity, considered a public health problem, which not only affects individual health and family economy, but has also had a great impact on the costs of health care systems worldwide.

Objective: to describe the update of the pharmacological approach to steatotic disease associated with metabolic dysfunction.

Results: MASLD is closely linked to cardiovascular diseases, which highlights the importance of holistic approaches and prevention strategies adapted to different populations. In addition, progress is being made in the treatment of MASLD, exploring hypoglycemic drugs and agents such as GLP-1 to reduce hepatic fat accumulation.

Conclusions: MASLD is closely related to CVD, representing an independent risk. Its increasing prevalence demands a holistic approach that includes awareness, early detection, risk stratification, multidisciplinary treatment, and research collaboration.

Keywords: investigational drugs, epidemiology, nonalcoholic fatty liver disease, treatment outcome, therapeutics.

Como citar: Jara Ramón XO, Orellana Bernal PV. Actualización del abordaje farmacológico de la enfermedad Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica. Salud ConCienc. [Internet]. 13 de octubre de 2023 [citado 13 de octubre de 2023];2(2):e33. <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e33>

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD-en inglés) es una afección en la que hay infiltración grasa en el hígado en ausencia de causas secundarias (1). El espectro morfológico de la MASLD abarca la esteatosis "simple", esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH-en inglés) y la cirrosis (2), con una incidencia anual (2018) en la población general de aproximadamente 48,2 casos/1.000 personas, mediante diagnóstico ecográfico (3), utilizando otro método diagnóstico, la tasa de incidencia (2018) fue de 21,1 casos/1.000 personas al año (4), en un metaanálisis de 2019, la tasa de incidencia anual en Corea fue de 45,1 casos/1.000 personas (5) y su prevalencia (2018) oscilaba entre el 21% al 44% (6,7), la cual se incrementa en poblaciones de riesgo como en la diabetes mellitus, dislipemias, hipertensión, etc., siendo entre el 62%-84% (8).

Según un metaanálisis reciente de 2023, Quek et al. (9) manifiestan que la prevalencia de MASLD en la población con sobrepeso fue del 69.9%, la prevalencia de hígado graso no alcohólico fue del 42.49%, y la prevalencia de MASH del 33.5%. Se notificaron estimaciones de prevalencia similares en la población obesa para MASLD (75.27%), y MASH (33.67%). La prevalencia de MASLD en la población con sobrepeso fue la más alta en la región de las Américas (75.34%). La fibrosis clínicamente significativa (estadios F2-4) estaba presente en el 20.27% de los individuos con sobrepeso más MASLD, y en el 21.60% de los pacientes obesos con MASLD, mientras que el 6.65% de los individuos con sobrepeso más MASLD y el 6.85% de los individuos obesos más MASLD presentaban fibrosis avanzada (estadios F3-4).

Esta entidad, por su alta prevalencia y morbilidad, es considerada un problema de salud pública, la cual no solo afecta a la salud individual y la economía familiar, sino que ha ocasionado un gran impacto en los costos de los sistemas de atención médica en todo el mundo (10), siendo la obesidad uno de los factores de riesgo más importantes, la cual en México se ha incrementado en forma notable llegando a ocupar a nivel mundial en el 2019 el segundo lugar en población adulta y el primer lugar en obesidad infantil, con una frecuencia de 15.7-42.1% en población general (11).

Además, esta patología se ha asociado a la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC), la que se está convirtiendo, también, en un importante problema de salud pública (12); los síndromes metabólicos, como la diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión, que suelen coexistir con MASLD, conllevan un riesgo adicional de CHC (13). En los Estados Unidos, se prevé que la incidencia de CHC relacionado con MASLD aumente hasta un 120% para 2030. La MASLD con cirrosis conlleva un alto riesgo de CHC, con una incidencia acumulada de hasta el 12,8% a los 3,2 años de seguimiento (14).

MASLD es una enfermedad que se ha convertido en una preocupación creciente a nivel mundial debido a su prevalencia y sus consecuencias graves para la salud. Ante esta situación, se hace necesaria la realización de un trabajo de revisión bibliográfica para explorar y evaluar las opciones terapéuticas disponibles para el abordaje de esta enfermedad. El objetivo principal de esta revisión es recopilar y analizar la evidencia científica actualizada sobre las opciones farmacológicas actuales en su tratamiento. Esto permitirá identificar las estrategias más efectivas y seguras para el manejo de esta enfermedad, brindando

información valiosa tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes. Además, este trabajo de revisión proporcionará una visión integral de las intervenciones terapéuticas disponibles, incluyendo cambios en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, así como el uso de fármacos específicos, permitiendo evaluar la eficacia de cada opción y su potencial para mejorar la función hepática, reducir la progresión de la enfermedad y prevenir complicaciones graves, como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular. Así, este trabajo de revisión bibliográfica desempeñará un papel crucial en la mejora de la comprensión y el manejo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Proporcionará una base sólida de conocimiento sobre las opciones terapéuticas disponibles, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la carga global de esta enfermedad en la sociedad.

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es un término amplio utilizado para cubrir un espectro de condiciones que se caracterizan por la evidencia de esteatosis hepática en imágenes o histología (esteatosis macro-vesicular), y la ausencia de causas secundarias de esteatosis como el consumo significativo de alcohol, uso crónico de ciertos fármacos o trastornos hereditarios (15).

Se sabe que la obesidad, la diabetes, las dislipidemias, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico están asociados al desarrollo de la MASLD (16). También se ha demostrado una asociación temporal entre la exposición al arsénico inorgánico y el desarrollo de la MASLD reflejada por la elevación de la alanina transferasa (ALT). Debido a su estrecha asociación con el síndrome metabólico, la MASLD se correlaciona con factores de riesgo cardiovascular, lo que también contribuye a la mortalidad en estos pacientes, además de la cirrosis hepática terminal y carcinoma hepatocelular (17).

La incidencia de MASLD está aumentando rápidamente, sobre todo en los países occidentales. El aumento de los niveles de obesidad, la creciente incidencia de la obesidad infantil, el sedentarismo, el consumo de comidas rápidas poco saludables y una mayor esperanza de vida son algunos de los factores que probablemente contribuyen a ello (9). La incidencia anual (2018) en la población general de aproximadamente 48,2 casos/1.000 personas, mediante diagnóstico ecográfico (3,18), la prevalencia en 2018 oscilaba entre el 21% al 44% (6,7,19), en 2023 según Quek et al. (9) manifiestan una prevalencia en la población con sobrepeso del 69.9%. Del 30% al 50% de prevalencia (2018) en pacientes con diabetes mellitus, del 90% o más en pacientes con hiperlipidemia, del 3% al 10% en niños, y del 40% al 70% en niños obesos (20).

Tanto los factores ambientales como los genéticos contribuyen a su desarrollo y progresión. Los familiares de primer grado de pacientes con MASLD presentan un riesgo mayor que la población general. Los extremos aminotermiales de las histonas, mantienen la estructura de la cromatina y la expresión génica que es la proteína H de unión a elementos sensibles al AMPc (CREBH) o sirtuina (SIRT1). Los estudios genéticos han demostrado que la activación de SIRT1 desempeña un papel en su desarrollo. El desencadenante de la progresión de la MASLD a cáncer es la metilación anómala del ADN (21). En 1998 se propuso un modelo de patogénesis de dos golpes. El primer golpe está causado por la resistencia a la

insulina, que conduce a la acumulación de “gotas” de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, lo que lleva al desarrollo de esteatosis. La resistencia a la insulina provoca un aporte excesivo de ácidos grasos libres y triglicéridos al hígado y una disminución de su excreción, lo que conduce a la acumulación. Además, el exceso de hidratos de carbono estimula la síntesis de ácidos grasos hepáticos (22).

El segundo golpe que causa la lesión hepatocelular y el desarrollo de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) es multifactorial. El exceso de ácidos grasos en el hígado lo hace más vulnerable a las lesiones. Se cree que la oxidación peroxisomal de los ácidos grasos, la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) de la cadena respiratoria mitocondrial, el metabolismo de los ácidos grasos por el citocromo P450 y el metabolismo hepático del alcohol de origen intestinal causan la lesión. La obesidad también contribuye al segundo golpe, ya que el tejido adiposo libera mediadores inflamatorios como la leptina, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y la interleucina (IL)-6, que provocan daños en los hepatocitos, los que sufren abombamiento, agregación del citoesqueleto, apoptosis y necrosis (23). La resistencia a la insulina también forma parte del segundo golpe. El depósito de colágeno sinusoidal provocado por la activación de las células estrelladas hepáticas y la fibrosis portal causada por la proliferación ductular conducen al desarrollo y la progresión de la MASH. Estos cambios se han correlacionado con la resistencia a la insulina, que ahora se cree que causa la progresión de la esteatosis a MASH y la fibrosis progresiva (24).

Los pacientes con MASLD pueden presentar muchos síntomas inespecíficos mucho antes de que se defina el diagnóstico, aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos. La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes. Los pacientes que desarrollan cirrosis asociada a MASH, enfermedad hepática terminal o carcinoma hepatocelular (CHC) presentan síntomas como: náuseas, vómitos, ictericia, prurito, ascitis, deterioro de la memoria o hiporexia. El signo clínico más frecuente es la hepatomegalia de leve a moderada. Los estadios avanzados del espectro pueden mostrar signos de enfermedad hepática terminal como: ictericia, angiomas en araña, eritema palmar, caput medusae, ginecomastia, contractura de Dupuytren, ascitis, petequias (25).

Las aminotransferasas séricas ligeramente elevadas son la principal anomalía en la MASLD, aunque las enzimas hepáticas son normales en la mayoría de los pacientes. La relación entre la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) es inferior a 1. La gamma-glutamyl transferasa (GGT), cuando está elevada, puede ser un marcador de mayor mortalidad. Con la progresión de la enfermedad se presentan hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia y tiempo de protrombina prolongado debido a la disfunción de síntesis hepática (26).

La ecografía abdominal se utiliza habitualmente para evaluar el hígado graso, pero la biopsia hepática se considera la prueba de referencia para el diagnóstico. Se ha desarrollado un sistema de puntuación clínica no invasiva denominado puntuación de MASLD en el síndrome metabólico (MS) para predecir el desarrollo de MASLD en pacientes con síndrome metabólico. Los predictores clínicos incluidos son IMC mayor o igual a 25, AST/ALT mayor o igual a 1, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. El cociente

de probabilidad positiva de desarrollar MASLD es de 2,32 (bajo- cuando la puntuación es inferior a 3), y el riesgo es de 7,77 (alto- cuando es igual o superior a 5) (27).

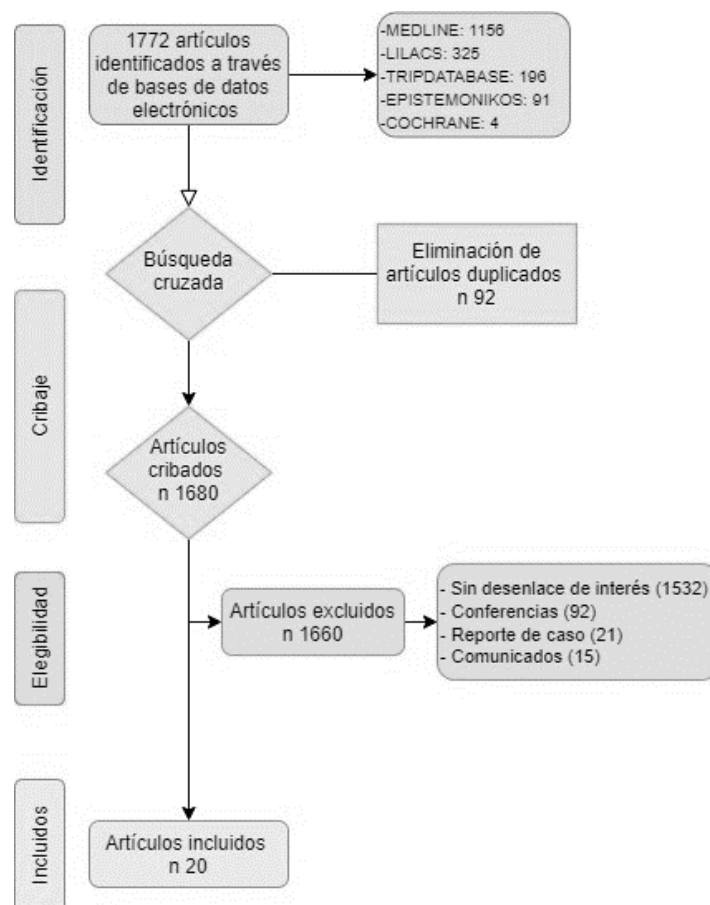
2 DESARROLLO

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos, usando lenguaje controlado basado en Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), contando con la ayuda de operadores booleanos: and, not, or.

-Términos MeSH: ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease/classification"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/complications"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/metabolism"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/mortality"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/physiopathology"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease/therapy"[Mesh])

-Términos DeCS: drogas en investigación, epidemiología, enfermedad del hígado graso no alcohólico, resultado del tratamiento, terapéutica

La búsqueda inicial arrojó 1772 registros en bases de datos bibliográficas. Tras excluir los duplicados y los estudios no elegibles, se incluyeron en el análisis 20 estudios (flujograma 1).



Flujograma 1. Estrategia de selección de búsqueda de artículos.

Realizado por: Los Autores

2.1 Importancia de un enfoque holístico y multidisciplinario en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

En el tratamiento de la MASLD, es fundamental adoptar un enfoque holístico y multidisciplinario. La MASLD no se asocia significativamente con la mortalidad general o la mortalidad cardiovascular, pero aumenta el riesgo de eventos no mortales, como infarto de miocardio, ictus y fibrilación auricular. Además, existen diferencias en el pronóstico entre los tipos de MASLD magros y no magros (Bisaccia et al. (28); Chew et al. (29)). A pesar de la creciente prevalencia y sus implicaciones sistémicas, hasta la fecha, la FDA no ha aprobado ningún medicamento específico para su tratamiento. Esto destaca la importancia de la identificación temprana y el tratamiento de esta enfermedad multisistémica, lo que requiere un enfoque multidisciplinario que aborde tanto los resultados hepáticos como el perfil cardiometabólico concomitante (Chew et al. (29)).

En América Latina, el aumento de las tasas de obesidad y diabetes ha llevado a un aumento de la MASLD. Sin embargo, se enfrentan a desafíos como la falta de conciencia sobre la enfermedad, limitadas oportunidades educativas, fragmentación del sistema de salud y estrategias ineficaces de prevención y tratamiento. La colaboración entre diversas partes interesadas es crucial para abordar eficazmente esta patología en la región (Arab et al. (30)).

La relación entre la MASLD y enfermedades cardiovasculares (ECV) ha generado debate, ya que algunos estudios han mostrado resultados mixtos. Se necesita una mayor investigación para comprender completamente esta relación, especialmente en términos de la gravedad y su asociación con la ECV (Byrne et al. (31); Byrne et al. (32)). En general, es un problema de salud global que se asocia con múltiples complicaciones más allá del hígado, como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Abordar eficazmente esta creciente carga de enfermedad requiere un enfoque integral y colaborativo (Targher et al. (33)).

Tabla 1. Importancia de un enfoque holístico y multidisciplinario en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participan tes	Resultados
Bisaccia et al. (28)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la morbilidad y mortalidad CV relacionadas con la MASLD en la población general, y determinar si el riesgo ECV es comparable entre los fenotipos magro y no magro de MASLD	10 millones	Se encontró que la MASLD no se asocia significativamente con la mortalidad en general o la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, el MASLD aumenta el riesgo de eventos no mortales como el infarto de miocardio, el ictus y la fibrilación auricular. Además, se observaron diferencias en el pronóstico entre los tipos de MASLD magros y no magros.
Chew et al.(29)/20 22	Revisión bibliográfica	Resumir la gestión de la MASLD y describir los desarrollos recientes en terapias para la MASH que pueden influir en el futuro del MASLD.	-	Hasta la fecha, la FDA no ha aprobado ningún medicamento específico para la MASLD, a pesar de su creciente prevalencia y de sus implicaciones sistémicas. La identificación precoz y el tratamiento de esta enfermedad multisistémica siguen siendo una prioridad para el equipo multidisciplinario. La estrategia de tratamiento debe abarcar tanto la mejora de los resultados hepáticos como el perfil cardiometabólico concomitante, con el objetivo de reducir la mortalidad y la morbilidad.
Arab et al. (30)/2021	Revisión bibliográfica			La MASLD está aumentando en América Latina debido a las altas tasas de obesidad y diabetes. Los desafíos incluyen la falta de conciencia sobre la enfermedad, oportunidades educativas limitadas, fragmentación del sistema de salud y estrategias ineficaces de prevención y tratamiento. La colaboración entre diferentes partes interesadas es crucial para desarrollar políticas de salud pública efectivas para abordar el MASLD.
Byrne et al. (32)/2022	Revisión bibliográfica	-	-	Los estudios previos sobre la relación entre la MASLD y la ECV han mostrado resultados mixtos. Existe un debate sobre si el MASLD es un factor de riesgo independiente de la ECV, ya que la asociación puede deberse a factores de riesgo asociados al síndrome metabólico. Además, la falta de diagnóstico de MASLD en sujetos de referencia puede sesgar los resultados de los estudios. Las cohortes disponibles hasta ahora son pequeñas y limitadas para establecer asociaciones precisas entre la gravedad del MASLD y la ECV.
Byrne et al. (31)/2023	Revisión bibliográfica	-	-	La MASLD se ha relacionado con problemas de salud más allá del hígado, como ECV y diabetes tipo 2. Esta evidencia respalda un enfoque integral para tratar el MASLD en adultos y posiblemente también en niños con sobrepeso u obesidad. Un estudio en adultos encontró que el MASLD aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, y un estudio en niños sugiere que el MASLD en la juventud también podría tener implicaciones para la salud a medida que envejecen. Sin embargo, se necesitan

más investigaciones para comprender completamente esta relación.

Targher et al. (33)/2021	Revisión bibliográfica	-	-	La MASLD es un problema global de salud. La evidencia respalda que el MASLD está asociado con múltiples complicaciones fuera del hígado, como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer. Es necesario un enfoque integral y colaborativo para abordar esta creciente carga de enfermedad.
---------------------------------	------------------------	---	---	---

Abreviaturas: MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, ECV: enfermedad cardiovascular.

Realizado por: Los Autores

2.2 Avances terapéuticos emergentes en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

Kongmalai et al. (34) llevaron a cabo un metaanálisis de red que comparó la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos antidiabéticos en pacientes con MASLD. Descubrieron que los agonistas del receptor GLP-1, cuando se añaden al tratamiento estándar, reducen significativamente la esteatosis hepática y los niveles de enzimas hepáticas. No obstante, estos agonistas también presentaron un mayor riesgo de eventos adversos.

Zhu et al. (35) exploraron el papel de miRNA-34a en modelos animales de MASLD/MASH y encontraron que su inhibición redujo significativamente los niveles de lípidos en el hígado y mejoró las enzimas hepáticas, sugiriendo un posible enfoque terapéutico.

Yuan et al. (36) llevaron a cabo un análisis de red que comparó la eficacia de tratamientos diarios y semanales con agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con MASLD y diabetes tipo 2. Descubrieron que el Semaglutida diario fue el más efectivo para reducir la esteatosis hepática y las enzimas hepáticas.

Liu et al. (37) encontraron que la suplementación con L-carnitina redujo significativamente los niveles de enzimas hepáticas, aumentó el colesterol HDL y disminuyó los triglicéridos en comparación con un placebo.

Ferguson et al. (38) señalaron que los fármacos para la hiperglucemia tienen efectos positivos en los biomarcadores de la enfermedad hepática, y los agentes dirigidos al metabolismo también son prometedores.

Kamata et al. (39) resaltaron que los agonistas PPAR anti-MASH tienen un gran potencial terapéutico y podrían ser una herramienta valiosa contra enfermedades metabólicas.

Tabla 2. Avances terapéuticos emergentes en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Kongmalai et al. (34)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Comparar la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos antidiabéticos para el tratamiento de la MASLD a través de un análisis de red	31 estudios	a. Reducción de la esteatosis intrahepática (IHS): "Add-on" GLP-1 agonistas junto con el tratamiento estándar mostraron una reducción significativa en IHS en comparación con el tratamiento estándar solo, con una USMD: -3.93% (-6.54%, -1.33%). Las curvas de clasificación acumulativa (SUCRA) identificaron a los agonistas del receptor GLP-1 como la intervención con la probabilidad más alta de reducir IHS (SUCRA 88.5%), seguida de los inhibidores de DPP-4 (SUCRA 69.6%) y pioglitazona (SUCRA 62.2%). b. Reducción de los niveles de enzimas hepáticas: Los "add-on" GLP-1 agonistas fueron el tratamiento más efectivo para reducir los niveles de enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento estándar solo: AST: USMD de -5.04 (-8.46, -1.62). ALT: USMD de -9.84 (-16.84, -2.85). GGT: USMD de -15.53 (-22.09, -8.97). c. Seguridad: Los GLP-1 agonistas fueron más propensos a estar asociados con evento adverso en comparación con otras intervenciones.
Zhu et al. (35)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar el papel del miRNA-34a en modelos animales de MASLD/MASH	11 estudios	1. Resultados relacionados con los parámetros hepáticos: a. Reducción de los niveles de triglicéridos hepáticos (TG): El tratamiento previo con antagonista de miRNA-34a redujo significativamente los niveles hepáticos de TG con una diferencia media de 4.33 mg/g (95% CI: 2.70, 5.95; p < 0.00001). b. Reducción de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica:

		y sus efectos en los parámetros hepáticos y séricos			El tratamiento con antagonista de miRNA-34a redujo significativamente los niveles de ALT sérica con una diferencia media de 34.07 U/L (95% CI: 3.93, 64.22; $p = 0.03$). c. Reducción de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) sérica: El tratamiento con antagonista de miRNA-34a también redujo significativamente los niveles de AST sérica con una diferencia media de 35.90 U/L (95% CI: 12.59, 59.21; $p = 0.003$). d. Reducción de los niveles de colesterol total (TC) hepático: El tratamiento con antagonista de miRNA-34a redujo significativamente los niveles hepáticos de TC con una diferencia media de 2.14 mg/g (95% CI: 1.83, 2.46; $p < 0.00001$). 2. Resultados relacionados con los parámetros séricos: a. Efecto sobre los niveles de triglicéridos séricos (TG): El efecto del inhibidor de miRNA-34a en los TG séricos no fue evidente ($p = 0.24$), y hubo una alta heterogeneidad ($p = 0.005$). b. Efecto sobre los niveles de colesterol total (TC) sérico: Tampoco se observó un efecto general en los niveles de TC sérico después de la inhibición de miRNA-34a ($p = 0.34$), pero hubo una heterogeneidad significativa ($p = 0.0001$). Identificación del proceso biológico principal: La revisión identificó la acumulación de grasa hepática como el proceso biológico principal involucrado en los efectos antagonistas de miRNA-34a en modelos de MASLD/MASH.
Yuan et al. (36)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Comparar la efectividad de los agonistas del receptor de GLP-1 en el tratamiento de pacientes con MASLD y DMT2 en regímenes de tratamiento diario y semanal.	14 estudios		-Mejora en el contenido de grasa en el hígado: Exenatida (bid) fue el tratamiento más efectivo para mejorar el LFC en comparación con otros agentes (liraglutida, dulaglutida, Semaglutida (qw) y placebo). El valor de SUCRA para exenatida (bid) fue del 66.8%. -Niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT): Entre las cinco intervenciones evaluadas para AST, Semaglutida (qd) fue el fármaco más efectivo con un valor de SUCRA para AST del 100%. Entre las seis intervenciones evaluadas para ALT, Semaglutida (qd) también fue la más efectiva con un valor de SUCRA para ALT del 95.6%. -Resultados de LFC: En el grupo de tratamiento diario, la diferencia media (MD) en LFC fue de -3.66 (95% CI [-5.56, -1.76]). En el grupo de GLP-IRAs semanales, la MD en LFC fue de -3.51 (95% CI [-4, -3.02]). -Resultados de AST y ALT: Para AST, la MD en el grupo de tratamiento diario fue de -7.45 (95% CI [-14.57, -0.32]), mientras que en el grupo semanal fue de -0.58 (95% CI [-3.18, 2.01]). Para ALT, la MD en el grupo de tratamiento diario fue de -11.12 (95% CI [-24.18, 1.95]), y en el grupo semanal fue de -5.62 (95% CI [-15.25, 4]).
Liu et al. (37)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con L-carnitina en la MASLD	8 estudios		- La suplementación con L-carnitina reduce significativamente los niveles de AST y ALT en comparación con el placebo (MD: -26.38, IC del 95%: -45.46 a -7.30). - La suplementación con L-carnitina conduce a un aumento significativo en los niveles de colesterol HDL (MD: 1.14, IC del 95%: 0.21 a 2.07) y una disminución en los niveles de triglicéridos (MD: -6.92, IC del 95%: -13.82 a -0.03). - La credibilidad moderada de los resultados de ICEMAN indica que la suplementación con L-carnitina no presenta una diferencia significativa en los cambios de los niveles de AST y ALT en personas más jóvenes (MD: 0.5, IC del 95%: -0.70 a 1.70), pero sí reduce significativamente estos niveles en adultos (MD: -20.3, IC del 95%: -28.62 a -12.28) en comparación con el placebo.
Ferguson et al. (38)/2021	Revisión bibliográfica	-	-		Debido a la estrecha relación entre la MASLD y la DMT2, muchos de los fármacos que se prescriben actualmente para la hiperglucemia han dado resultados positivos en los biomarcadores de MASH. Los agentes experimentales dirigidos a aspectos del metabolismo intermediario también han demostrado ser beneficiosos en diversos grados, pero los efectos adversos podrían limitar su uso. El beneficio global de las terapias dirigidas al metabolismo para la MASLD y la MASH es atractivo, ya que estos fármacos también podrían reducir otros factores de riesgo cardiometabólico que contribuyen a la ECV y a las complicaciones de la DMT2, que son la principal causa de mortalidad en pacientes con MASLD y MASH.
Kamata et al. (39)/2023	Revisión bibliográfica	-	-		El futuro descubrimiento de agonistas PPAR anti-MASH (o anti-enfermedad metabólica) tendrá inequívocamente beneficios fundamentales de la investigación funcional y estructural en profundidad de las interacciones moleculares PPARα/δ/γ-LBD-ligando. El Lanifibranor, el saroglitazar, el bezafibrato y el pemafibrato pueden contribuir como terapéuticos inmediatos contra la MASH o ser compuestos líderes de agonistas selectivos de PPAR o panagonistas para diversas enfermedades metabólicas.

Abreviaturas: MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, ICEMAN: credibilidad de los análisis de modificación de efectos, PPAR: receptor activado por el proliferador de peroxisomas, DMT2: diabetes Mellitus tipo 2, GLP-1: péptido similar al glucagón 1, LFC: contenido de grasa en el hígado, USMD: diferencia de medias no estandarizada.

Realizado por: Los Autores

2.3 Potencial de las opciones terapéuticas para prevenir o reducir las complicaciones graves (cirrosis o carcinoma hepatocelular) asociadas con la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Efectos de varias terapias en MASLD: Diversas terapias se han evaluado para mejorar MASLD y sus resultados histológicos. Medicamentos como Lanifibranor, ácido Obeticólico, Semaglutida, Liraglutida, Vitamina E, Pioglitazona, y otros han mostrado eficacia en términos de mejoría en fibrosis y resolución de MASH. Se considera que combinar terapias que mejoren la resolución de MASH con aquellas que tengan efecto anti fibrótico puede mejorar las tasas de respuesta al tratamiento. Los pacientes con MASLD que se someten a terapias curativas pueden experimentar una mejora en la supervivencia libre de

enfermedad y en la supervivencia general (40–45)

Uso de probióticos en el tratamiento de MASLD: Los probióticos han demostrado efectos beneficiosos en MASLD, incluyendo la mejora de la función hepática, niveles de lípidos en sangre y resistencia a la insulina. Sin embargo, no se observaron mejoras significativas en el IMC ni en factores inflamatorios. La duración del tratamiento con probióticos parece influir en los resultados, con mejores efectos en tratamientos de 12 semanas o más (46) (47).

Efecto de la curcumina en MASLD: La curcumina ha demostrado mejoras significativas en los niveles de aspartato y alanina aminotransferasa (AST y ALT). También se observó una resolución y mejora significativa de la esteatosis hepática. La curcumina tuvo efectos beneficiosos adicionales en los niveles de azúcar en sangre en ayunas, IMC y colesterol total (48).

Efecto de los SGLT2i en la fibrosis hepática en pacientes con MASLD y DMT2: Los SGLT2i han demostrado reducir significativamente la fibrosis hepática, así como la acumulación de grasa hepática, mejorando la resistencia a la insulina y otros parámetros hepáticos. Estos resultados sugieren que los SGLT2i pueden reducir el riesgo de progresión de la fibrosis hepática en pacientes con MASLD y DMT2 (44).

5. Eficacia de las estatinas en el tratamiento de MASLD

Las estatinas se han evaluado en el tratamiento de MASLD y se ha observado una mejora en los indicadores bioquímicos hepáticos, incluyendo ALT, AST, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT). Además, las estatinas redujeron los niveles de lípidos en sangre, incluyendo triglicéridos y colesterol total (45).

Tabla 3. Potencial de las opciones terapéuticas para prevenir o reducir las complicaciones graves (cirrosis o carcinoma hepatocelular) asociadas con la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Autor/año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Majzo et al. (40)/2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar el rango relativo de las diferentes intervenciones farmacológicas en la mejora de la fibrosis y la resolución de la MASH.	26 estudios	-Terapias más efectivas para lograr 1 etapa de mejora de fibrosis: Lanifibranor obtuvo la probabilidad más alta de ser clasificado como la intervención más efectiva, con un SUCRA de 0.78. Ácido obeticoólico también fue altamente efectivo y tuvo una alta probabilidad de ser clasificado como la intervención más efectiva, con un SUCRA de 0.77. Lanifibranor, Ácido obeticoólico, Pioglitazone y Vitamina E fueron significativamente mejores que el placebo en lograr una mejora de 1 etapa en la fibrosis hepática. -Terapias más efectivas para lograr la resolución de MASH: Semaglutida obtuvo la probabilidad más alta de ser clasificado como la intervención más efectiva, con un SUCRA de 0.89. Liraglutida también fue altamente efectivo y tuvo una alta probabilidad de ser clasificado como la intervención más efectiva, con un SUCRA de 0.84. Vitamina E más Pioglitazone se ubicó en tercer lugar con un SUCRA de 0.83. Semaglutida, Liraglutida, Vitamina E más Pioglitazone, Pioglitazone, Lanifibranor y Ácido obeticoólico fueron significativamente mejores que el placebo en lograr la resolución de MASH
Kovalic et al. (42)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de red para evaluar la eficacia de intervenciones farmacológicas en la progresión de la fibrosis en pacientes con MASLD	6932	-Comparación entre MASLD-HCC y pacientes con HCC no relacionado con MASLD que se sometieron a resección hepática: Se analizaron los hallazgos de 5579 pacientes en 9 estudios. Mejora significativa en la DFS con un HR 0.85 (95% CI 0.74-0.98, $p = 0.03$). Mejora significativa en la supervivencia global (OS) con un HR de 0.87 (95% CI 0.81-0.93, $p < 0.0001$). Los pacientes con MASLD-HCC que se sometieron a resección hepática tuvieron mejores resultados en términos de DFS y OS en comparación con los pacientes con HCC no relacionado con MASLD. -Comparación de pacientes con MASLD-HCC que se sometieron a diferentes formas de terapia curativa: Los pacientes con MASLD-HCC que se sometieron a cualquier forma de terapia curativa también mostraron mejoría en OS con un HR de 0.96 (95% CI 0.86-1.06, $p = 0.40$) y en DFS con un HR de 0.85 (95% CI 0.74-0.98, $p = 0.03$). La mejoría en DFS fue estadísticamente significativa, pero la mejora en OS no alcanzó significación estadística. Solo 2 estudios informaron tasas más altas de complicaciones peri y postoperatorias en pacientes con MASLD-HCC.

Chin et al. (41)/2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Comparar los resultados de la terapia curativa (resección, trasplante, ablación) para el CHC en pacientes con MASLD y etiologías no MASLD.	5579	Se encontró una mejor DFS y OS en pacientes con CHC relacionado con MASLD sometidos a resección hepática en comparación con pacientes con CHC no relacionado con MASLD. Los pacientes con CHC relacionado con MASLD que se sometieron a cualquier forma de terapia curativa también mostraron una mejor OS y DFS, siendo significativos solo para DFS. Solo 2 estudios informaron tasas más altas de complicaciones peri y postoperatorias en pacientes con CHC relacionado con MASLD
Zhou et al. (46)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar sistemáticamente la eficacia y seguridad de los probióticos en el tratamiento de la MASLD a través de un metaanálisis de ensayos clínicos	21 estudios	a. Efectos de los probióticos en parámetros de salud: Después de la intervención con probióticos, se observaron los siguientes efectos significativos en los pacientes con MASLD: Mejora significativa en la función hepática. Reducción significativa en los niveles de lípidos en sangre. Reducción significativa en los niveles de glucosa en sangre. Reducción significativa en los niveles de insulina en sangre. Mejora significativa en la esteatosis hepática (acumulación de grasa en el hígado). No hubo una mejora significativa en el índice de masa corporal (BMI), los factores inflamatorios o la evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR). b. Subgrupo de análisis de la duración del tratamiento: Se observó que ALT (alanina aminotransferasa), GGT (gamma-glutamyl transpeptidasa), TG (triglicéridos) y los niveles de glucosa en sangre mejoraron de manera más significativa en los pacientes con un curso de tratamiento de probióticos igual o superior a 12 semanas.
Lukku naprasit et al. (48)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Resumir la evidencia existente sobre los efectos de la curcumina en la progresión de la MASLD	16 ECA	a. Efecto de la curcumina en aspartato y alanina aminotransferasa: Curcumina demostró una mejora significativa en aspartato aminotransferasa IC 95% -3.90 (-5.97, -1.82) unidades/L. Curcumina también mostró mejora significativa en alanina aminotransferasa IC 95% -5.61 (-9.37, -1.85) unidades/L. b. Resolución y mejora de la esteatosis hepática: La curcumina tuvo una resolución más alta y una mejora de la esteatosis hepática, RR 3.53 (2.01, 6.22) y 3.41 (1.36, 8.56), respectivamente.
Naghbour et al. (47)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar el impacto de la terapia microbiana intestinal (probióticos, simbióticos y prebióticos) en el perfil lipídico de individuos con MASLD	15 estudios	-La terapia microbiana (probióticos, simbióticos y prebióticos) tuvo los siguientes efectos Reducción de los triglicéridos (TG) con un tamaño de efecto (ES) de -0.31 (95% CI -0.51, -0.11, $p < 0.01$). Reducción del colesterol total (TC) con un ES de -1.04 (95% CI -1.46, -0.61, $p < 0.01$). Reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con un ES de -0.77 (95% CI -1.15, -0.39, $p < 0.01$).
Pennisi et al. (43)/2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Cuantificar la mejora histológica en pacientes con MASH que participaron en los grupos de placebo de ensayos clínicos aleatorizados.	15 estudios	-Cuantificación de la mejora histológica en pacientes con MASH Para la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis, la tasa estimada agrupada fue del 17% (IC 95%: 12% - 23%). Para una mejora de al menos 1 punto en la fibrosis sin empeoramiento de MASH, la tasa estimada agrupada fue del 21% (IC 95%: 13% - 31%). El valor I2 fue del 86%, lo que sugiere una heterogeneidad significativa en los resultados del primer objetivo. El valor I2 fue del 84%, lo que sugiere una heterogeneidad significativa en los resultados del segundo objetivo. Ambos resultados tuvieron un valor de $p < 0.01$. -Comparación indirecta de la efectividad de varios medicamentos Semaglutida, Pioglitazona sola y Pioglitazona más Vitamina E tuvieron las mayores probabilidades de ser considerados las intervenciones más efectivas para la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis. Aldafermin, Lanifibrador y ácido Obeticoólico tuvieron las mayores probabilidades de lograr una mejora de al menos 1 etapa en la fibrosis sin empeoramiento de MASH.
Jin et al. (44)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	investigar los efectos de los SGLT2i en la fibrosis hepática en pacientes con MASLD que tienen diabetes mellitus tipo 2	16 artículos	a. Efectos en la fibrosis hepática: Indicadores de fibrosis hepática, incluyendo la Medición de la Rigidez Hepática, Parámetro de Atenuación Controlada, Ferritina en suero, Colágeno tipo 4 sérico 7s y el índice FIB-4, se encontraron significativamente reducidos por el tratamiento con SGLT2i. Subanálisis demostró una dependencia significativa de la dosis. b. Efectos en otros parámetros: La terapia con SGLT2i también resultó en la reducción del índice de masa corporal (BMI), acumulación de lípidos y resistencia a la insulina.
Zhou et al. (45)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Investigar la eficacia y seguridad de las estatinas en el tratamiento de la enfermedad del MASLD	14 estudios	a. Eficacia del tratamiento: 5 de los estudios mostraron que la tasa de eficacia total del grupo de tratamiento fue un 17% mayor que la del grupo de control. $Z = 2.11$, riesgo relativo = 1.17, IC del 95%: [1.01–1.35]. b. Niveles de alanina aminotransferasa (ALT): 12 estudios mostraron que los niveles de ALT en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo de control. $Z = 2.63$, $P = .009$, MD = -5.53, IC del 95%: [-9.64 a -1.41]. c. Niveles de aspartato transaminasa (AST): 11 estudios mostraron que los niveles de AST en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo de control. $Z = 2.01$, $P = .04$, MD = -3.43, IC del 95%: [-6.77 a -0.08]. d. Niveles de fosfatasa alcalina (ALP): 6 estudios mostraron que los niveles de ALP en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo de control. $Z = 0.79$, $P = .43$, MD = -3.46, IC del 95%: [-12.08 a 5.16]. e. Niveles de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT): 8 estudios mostraron que los niveles de GGT en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo de control. $Z = 2.04$, $P = .04$, MD = -4.05, IC del 95%: [-7.96 a -0.15]. f. Niveles de triglicéridos: 13 estudios mostraron que los niveles de triglicéridos en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo de control. $Z = 4.15$, $P < .0001$, MD = -0.94, IC del 95%: [-1.39 a -0.50]. g. Niveles de colesterol total: 11 estudios mostraron que los niveles de colesterol total en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo de control. $Z = 5.42$, $P < .00001$, MD = -1.51, IC del 95%: [-2.05 a -0.96]. h. Niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL-C): 7 estudios mostraron que los niveles de LDL-C en el grupo experimental fueron más bajos que en el grupo

de control.

Z = 5.00, P < .00001, MD = -0.85, IC del 95%: [-1.18 a -0.52].

Abreviaturas: MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, CHC: carcinoma hepatocelular, DFS: supervivencia libre de enfermedad, OS: supervivencia global, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, SGLT2i: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

Realizado por: Los Autores

2.2 Discusión

2.2.1 Importancia de un enfoque holístico y multidisciplinario en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

La MASLD es un trastorno médico de creciente relevancia en la atención médica y la investigación biomédica debido a su estrecha relación con la disfunción metabólica y otras ECV. Los estudios revisados, proporcionan una visión integral de esta relación y resaltan la importancia de un enfoque holístico y multidisciplinario en el tratamiento.

Los estudios de Byrne et al. (31) y Bisaccia et al. (28) arrojan luz sobre la relación entre la MASLD y las ECV, destacando la importancia de un enfoque integral para abordar esta problemática global de salud. Byrne et al. (31) revelaron asociación, con aumento del 65% en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), sugiriendo que es un factor de riesgo independiente para las ECV. Además, resaltaron que el riesgo de MACE aumenta con la gravedad de la MASLD, enfatizando la importancia de estratificación de riesgos en la atención clínica.

Por otro lado, Bisaccia et al. (28) confirmaron esta asociación a nivel mundial, observando una mayor mortalidad cardiovascular en países occidentales en comparación con países orientales. Esta diferencia geográfica plantea interrogantes sobre los factores de riesgo y mecanismos subyacentes que podrían explicar esta variabilidad. Además, señalaron la complejidad de la relación entre obesidad, MASLD y los ECV, con diferencias en la asociación entre las poblaciones occidentales y orientales.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de una comprensión más profunda de la interacción de los factores de riesgo y la importancia de estrategias de prevención y manejo específicas para cada población (Byrne et al. (31); Bisaccia et al. (28)).

El estudio de Chew et al. (29) aborda la creciente prevalencia de la MASLD y la necesidad de abordarla de manera efectiva. Su enfoque en distinguir entre los fenotipos es relevante ya que estos tienen pronósticos y riesgos cardiovasculares diferentes. Los pacientes con una forma más avanzada de la enfermedad tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas y cardiovasculares en comparación con aquellos con NAFL. Esto plantea la pregunta de si se debe adoptar un enfoque de tratamiento más intensivo para estos pacientes y cómo se puede lograrlo de manera efectiva. Además, destaca la importancia de una atención médica personalizada para abordar las diferencias en el riesgo cardiovascular entre los subgrupos de pacientes.

El artículo de Targher et al. (33) enfatiza un enfoque multidisciplinario centrado en el paciente para el manejo de la MASLD. Destaca la pérdida de peso y la modificación del estilo de vida como esenciales, con una reducción del 7% o más del peso corporal asociada a mejoras hepáticas. El ejercicio es fundamental. Se mencionan opciones farmacológicas prometedoras, como GLP1-RA y SGLT2i, que mejoran peso y

marcadores hepáticos y cardiovasculares. La cirugía bariátrica y terapias endoscópicas se consideran, pero con riesgos.

Por último, Arab et al. (30) destaca los desafíos en América Latina relacionados con la concienciación y el diagnóstico tardío de la MASLD. Se requieren campañas de concienciación para el público y profesionales de la salud. La detección y estratificación de riesgos son esenciales, pero los sistemas de atención fragmentados dificultan la formación de equipos efectivos. La colaboración con autoridades de salud y países de ingresos elevados es crucial. Además, se necesita investigación coordinada y biobancos de datos para abordar la escasez de estudios en América Latina.

2.2.2 Avances terapéuticos emergentes en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

En el campo de la investigación médica, se están produciendo avances prometedores en el tratamiento de la MASLD. Un estudio realizado por Ferguson et al. (38) destacó la estrecha relación entre la MASLD y DMT2, y cómo los medicamentos hipoglucemiantes podrían tener un impacto positivo en los biomarcadores de la MASH. Esto ofrece la perspectiva de que los pacientes con MASLD podrían beneficiarse de tratamientos destinados a controlar la glucosa en sangre.

Kongmalai et al. (34) en 2023 tuvo como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de nuevos medicamentos antidiabéticos en el tratamiento de la MASLD. Sus hallazgos sugieren que los GLP-1 pueden ser una opción terapéutica prometedora para reducir la acumulación de grasa en el hígado y la actividad de las enzimas hepáticas en pacientes con DMT2 más MASLD. Sin embargo, también señalaron la necesidad de estudios a más largo plazo para evaluar si estos medicamentos pueden retrasar la progresión a cirrosis hepática. En cambio Yuan et al. (36) compararon la efectividad de los GLP-1 administrados diaria y semanalmente. Sus resultados indican que el exenatida administrado dos veces al día parece ser el tratamiento más efectivo para mejorar el contenido de grasa en el hígado, mientras que el semaglutida administrado semanalmente se destacó en la reducción de las enzimas hepáticas AST y ALT.

Por otro lado, el estudio de Zhu et al. (35) se centró en el papel del miRNA-34a en modelos animales de MASLD/MASH. Descubrieron que la inhibición de miRNA-34a reducía significativamente los niveles de lípidos en el hígado y las enzimas hepáticas, lo que sugiere que la regulación de miRNA-34a podría ser un enfoque terapéutico potencial para tratar la MASLD. Kamata et al. (39) sugirieron que el descubrimiento de agonistas PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisomas) anti-MASH podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas. Identificaron varios compuestos, como el Lanifibranor, el saroglitazar, el bezafibrato y el pema fibrato, que podrían convertirse en terapias efectivas para la MASH y otras enfermedades metabólicas.

Finalmente, Liu et al. (37) investigaron la suplementación con L-carnitina y encontraron que esta intervención reducía significativamente los niveles de las enzimas hepáticas AST y ALT en comparación con un placebo. También observaron un aumento en los niveles de colesterol HDL y una disminución en los niveles de triglicéridos, lo que sugiere un beneficio en la función hepática y el perfil lipídico.

En conjunto, estos estudios representan una perspectiva alentadora para el tratamiento de la MASLD, una afección hepática cada vez más importante en el ámbito de la medicina. Estos avances ofrecen esperanzas de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir las complicaciones asociadas con esta enfermedad. Sin embargo, es importante recordar que se requieren más investigaciones y estudios a largo plazo para comprender completamente el impacto de estas terapias.

2.2.3 Potencial de las opciones terapéuticas para prevenir o reducir las complicaciones graves (cirrosis o carcinoma hepatocelular) asociadas con la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Un conjunto de estudios realizados por Majzoub et al. (40) evaluó diversas intervenciones para el tratamiento de la MASLD y encontró que Lanifibranor y Ácido Obeticólico fueron las intervenciones más efectivas para la mejora de un estadio de fibrosis, mientras que Semaglutida, Liraglutida y Vitamina E más Pioglitazona fueron las más efectivas para la resolución de MASH. Estos hallazgos proporcionan información valiosa sobre las opciones de tratamiento para la MASLD. En un estudio de Kovalic et al. (42), se examinaron los resultados de pacientes con MASLD-CHC sometidos a terapias curativas y se encontró que estos pacientes experimentaron una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en comparación con los pacientes con CHC no relacionado con MASLD. Estos resultados subrayan la importancia del tratamiento agresivo en pacientes con MASLD-CHC.

La terapia con probióticos en pacientes con MASLD fue evaluada por Zhou et al. (46). Se encontró que la intervención con probióticos tuvo un impacto positivo en la función hepática y la reducción de lípidos en sangre, lo que sugiere que los probióticos podrían ser una opción terapéutica prometedora para la MASLD. Así mismo, Lukkunaprasit et al. (48) llevaron a cabo un estudio que evaluó el efecto de la curcumina en las enzimas hepáticas y la esteatosis hepática, encontrando mejoras significativas en los niveles de AST y ALT, así como en la resolución y mejora de la esteatosis hepática. Otro enfoque terapéutico importante es el uso de terapias microbianas intestinales, como probióticos, simbióticos y prebióticos, como se demostró en el estudio de Naghipour et al. (47). Estas terapias mostraron la capacidad de reducir niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL, lo que sugiere su potencial en la gestión de esta enfermedad.

Pennisi et al. (43) evaluaron la eficacia de varios medicamentos en investigación para la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis y la mejora de al menos 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de la MASH. Indicando que ciertos medicamentos, como Semaglutide, Pioglitazona sola y Pioglitazona más Vitamina E, tenían una alta probabilidad de ser las intervenciones más efectivas para la resolución de MASH, mientras que otros, como Aldafermin, Lanifibranor y Ácido Obeticólico, tenían una alta probabilidad de lograr mejoras en la fibrosis sin empeoramiento de la MASH. Finalmente, Jin et al. (44) investigaron los efectos de los SGLT2 en la fibrosis hepática en pacientes con MASLD y diabetes tipo 2, encontrando mejoras significativas en varios indicadores de fibrosis hepática.

Estos estudios ofrecen información valiosa sobre una variedad de enfoques terapéuticos, incluyendo

medicamentos, terapias microbianas intestinales y terapia quirúrgica. Estos hallazgos contribuyen al conocimiento científico y proporcionan opciones prometedoras para el tratamiento de MASLD. Se necesita más investigación para determinar las mejores estrategias terapéuticas y su eficacia a largo plazo en esta afección.

CONCLUSIONES

La MASLD está estrechamente relacionada con las ECV, representando un riesgo independiente. Su creciente prevalencia exige un enfoque holístico que incluye concienciación, detección temprana, estratificación de riesgos, tratamiento multidisciplinario y colaboración en investigación. La atención personalizada y la consideración de las diferencias regionales son fundamentales para abordar esta interacción compleja y mejorar la vida de los pacientes.

Los avances terapéuticos emergentes en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica ofrecen prometedoras opciones para mejorar la salud de los pacientes. Medicamentos como los GLP-1, la regulación de miRNA-34a y los agonistas PPAR presentan un potencial significativo. Sin embargo, se necesita más investigación a largo plazo para comprender completamente su eficacia y seguridad en el manejo de esta afección en evolución.

Los estudios resaltan opciones terapéuticas prometedoras para prevenir y reducir complicaciones graves asociadas con la enfermedad hepática esteatósica y disfunción metabólica. Medicamentos como Lanifibranor, Ácido Obeticoico, y terapias como probióticos y terapias microbianas intestinales ofrecen perspectivas positivas. Sin embargo, se requiere una investigación adicional para validar su eficacia a largo plazo en el manejo de la MASLD.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERESES

Se declara no tener conflictos de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Jara X	Orellana P
Participar activamente en:		
<i>Conceptualización</i>	X	X
<i>Análisis formal</i>	X	
<i>Adquisición de fondos</i>	X	
<i>Investigación</i>	X	X
<i>Metodología</i>	X	X
<i>Administración del proyecto</i>	X	X
<i>Recursos</i>	X	
<i>Redacción –borrador original</i>	X	
<i>Redacción –revisión y edición</i>	X	X
<i>La discusión de los resultados</i>	X	X
<i>Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.</i>	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor Jonatan Calderón, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leow W, Chan A, Mendoza P. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(6):302–18.
2. Kang S, Lee H, Yoo J. KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(3):363–401.
3. Jung H, Chang Y, Kwon M. Smoking and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):453–63.
4. Kim G, Lee S, Lee Y. Relationship Between Relative Skeletal Muscle Mass and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 7-Year Longitudinal Study. *Hepatology*. 2018;68(5):1755–68.
5. Li J, Zou B, Yeo Y. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):389–98.
6. Jang H, Kang D, Sinn D. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):6–12.
7. Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–44.
8. Eguchi Y, Wong G, Lee E. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan: A focused literature review. *JGH Open*. 2020;4(5):808–17.
9. Quek J, Chan K, Wong Z. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30.
10. Bullón M, Abete I, Zulet M. Risk factors differentially associated with non-alcoholic fatty liver disease in males and females with metabolic syndrome. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2019;112(2):94–100.
11. Bernal R, Icaza M, Chi L. Prevalence and clinical-epidemiologic characteristics of a Mexican population with metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: An open population study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022;2(5):19–22.
12. Huang D, Serag H, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223–8.
13. Kanwal F, Kramer J, Li L. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020;71(3):808–19.
14. Ascha M, Hanouneh I, Lopez R. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972–8.
15. Lee Y ho, Cho Y, Lee B. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetes. Part I: Epidemiology and Diagnosis. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):31–45.
16. Aguilera A. Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;56(6):544–9.
17. Frediani J, Naioti E, Vos M. Arsenic exposure and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among U.S. adolescents and adults: an association modified by race/ethnicity, NHANES 2005–2014. *Environ Health*. 2018;17(1):56–62.
18. Kim T, Sinn D, Min Y. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(11):1201–10.
19. Lee S, Park G, Lee J. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol*. 2018;68(5):1018–24.
20. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2018;28(1):155–61.
21. Campo J, Gallego R, Gallego P. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):911–9.
22. Zhao L, Zhang X, Coday M. Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Liver Cancer and Chronic Liver Disease Mortality. *JAMA*. 2023;330(6):537–46.
23. Basaranoglu M, Neuschwander B. Nonalcoholic fatty liver disease: Clinical features and pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;2(4):282–91.
24. Brunt E, Tiniakos D. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286–96.
25. Kudaravalli P, John S. Nonalcoholic Fatty Liver. *StatPearls*. 2023. 1–15 p.

26. Yin X, Guo X, Liu Z. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):69–72.
27. Saokaew S, Kanchanasuwan S, Apisarnthanarak P. Clinical risk scoring for predicting non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients (NAFLD-MS score). *Liver Int.* 2017;37(10):1535–43.
28. Bisaccia G, Ricci F, Khanji M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(6):16-22.
29. Chew N, Nag C, Muthiah M, et al. Comprehensive Review and Updates on Holistic Approach Towards Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Management with Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(7):515–32.
30. Arab J, Díaz L, Dirchwolf M, et al. NAFLD: Challenges and opportunities to address the public health challenge in Latin America. *Ann Hepatol.* 2021;24(9):100-9.
31. Byrne C, Targher G. Time to consider a holistic approach to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in obese young people? *Gut.* 2023;72(7):1238–9.
32. Byrne C, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for cardiovascular and cardiac diseases: further evidence that a holistic approach to treatment is needed. *Gut.* septiembre de 2022;71(9):1695–6.
33. Targher G, Tilg H, Byrne C. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(7):578–88.
34. Kongmalai T, Srinonprasert V, Anothaisintawee T, Kongmalai P, McKay G, Attia J, et al. New anti-diabetic agents for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol.* 2023;14(6):1–12.
35. Zhu Y, Tan J, Wong S, et al. Therapeutic Effects of microRNAs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):56-61.
36. Yuan X, Gao Z, Yang C, et al. Comparing the effectiveness of long-term use of daily and weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists treatments in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2023;14(6):1–12.
37. Liu A, Cai Y, Yuan Y, et al. Efficacy and safety of carnitine supplementation on NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023;12(1):1–12.
38. Ferguson D, Finck B. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):484–95.
39. Kamata S, Honda A, Ishii I. Current Clinical Trial Status and Future Prospects of PPAR-Targeted Drugs for Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules.* 2023;13(8):62-8.
40. Majzoub A, Nayfeh T, Barnard A, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(7):880–9.
41. Chin K, Prieto M, Cheong C, et al. Outcomes after curative therapy for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and review of current literature. *Hpb.* 2021;23(8):1164–74.
42. Kovalic A, Gozar M, Da B, et al. Pharmacotherapeutic efficacy on noninvasive fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* el 17 de enero de 2023;35(1):102–11.
43. Pennisi G, Celsa C, Enea M, et al. Effect of pharmacological interventions and placebo on liver Histology in nonalcoholic steatohepatitis: A network meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(10):2279–88.
44. Jin Z, Yuan Y, Zheng C, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications.* agosto de 2023;37(8):108558.
45. Zhou H, Toshiyoshi, M, Zhao W, et al. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore).* el 30 de junio de 2023;102(26):e33981.
46. Zhou X, Wang J, Zhou S, et al. Efficacy of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Med (United States).* 2023;102(4):E32734.

47. Naghipour A, Amini E, Orang M, et al. Effects of gut microbial therapy on lipid profile in individuals with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis study. *Syst Rev.* 2023;12(1):1–19.
48. Lukkunaprasit T, Tansawet A, Boonmanunt S, et al. An updated meta-analysis of effects of curcumin on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease based on available evidence from Iran and Thailand. *Sci Rep.* 2023;13(1):1–13.