

Revisión

Nuevos horizontes en la comprensión de la disfunción metabólica asociada al hígado graso

Juan Felipe Morantes Rubiano ¹, Salome Lopera Cardona ^{1, 2},
Santiago Saldarriaga Betancur  ^{1, 3}, Alex Ramirez Rincon ^{1, 4}

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Universidad CES, Medellín, Colombia

³Centro de Investigación Clínica CIC, Medellín, Colombia

⁴Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

Cómo citar: Morantes Rubiano JF, Lopera Cardona S, Saldarriaga Betancur S, Ramirez Rincon A. Nuevos horizontes en la comprensión de la disfunción metabólica asociada al hígado graso. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e911. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.911>

Recibido: 19/Septiembre/2024

Aceptado: 15/Febrero/2026

Publicado: : 08/Abril/2026

Resumen

Contexto: la transición del término enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) hacia la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD/MAFLD) resalta su carácter multisistémico y su estrecha relación con factores cardiometabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2.

Objetivo: analizar los avances recientes en la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.


Metodología: revisión narrativa de la literatura científica centrada en los mecanismos fisiopatológicos, herramientas diagnósticas y estrategias terapéuticas actuales y emergentes.

Resultados: la patogénesis involucra procesos complejos como la lipotoxicidad, la resistencia a la insulina, la disbiosis intestinal y factores genéticos. El diagnóstico actual prioriza métodos no invasivos para la detección de fibrosis, como el índice FIB-4 y la elastografía, reservando la biopsia hepática para casos seleccionados. En cuanto al tratamiento, la modificación del estilo de vida y la pérdida de peso entre el 7 % y el 10 % constituyen la base terapéutica. Fármacos como la pioglitazona y la vitamina E cuentan con evidencia consolidada, mientras que terapias emergentes, como los agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, semaglutida), han demostrado beneficios en la resolución de la esteatohepatitis y la mejoría de la fibrosis. Otros agentes prometedores incluyen resmetirom, lanifibranor y tirzepatida.

Conclusiones: el reconocimiento de esta entidad como una enfermedad metabólica integral permite un enfoque diagnóstico más preciso y favorece el desarrollo de terapias

Destacados

- **Redefinición de la enfermedad:** la transición de NAFLD a MAFLD reconoce su base metabólica y su asociación con obesidad y diabetes tipo 2. Este enfoque supera el diagnóstico por exclusión y resalta su naturaleza multisistémica y su impacto cardiovascular.
- **Fisiopatología metabólica:** la MAFLD se relaciona con resistencia a la insulina, lipotoxicidad e inflamación que favorecen fibrosis progresiva. Factores como disbiosis intestinal y variantes genéticas contribuyen a su desarrollo.
- **Terapias emergentes:** aunque la pérdida de peso sigue siendo fundamental, fármacos como agonistas GLP-1, iSGLT2, resmetirom y tirzepatida muestran efectos prometedores en esteatosis, inflamación y fibrosis.

 **Correspondencia:** Santiago Saldarriaga Betancur. Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Robledo, CL 78B # 72 A 109, Medellín, Colombia. Correo-e: salda712@hotmail.com

personalizadas orientadas a reducir la esteatosis hepática y disminuir el riesgo cardiovascular, principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: esteatosis hepática no alcohólica, síndrome metabólico, fibrosis hepática, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, agonistas de receptores GLP-1, inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa, cambio en el estilo de vida.

- **Diagnóstico integral:** se promueve un enfoque basado en esteatosis y factores cardiometabólicos, priorizando herramientas no invasivas como FIB-4 para detectar fibrosis y reducir la necesidad de biopsia.

New horizons in the understanding of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract

Context: The transition from the term nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD/MAFLD) highlights its multisystem nature and its close association with cardiometabolic risk factors such as obesity and type 2 diabetes.

Objective: To analyze recent advances in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

Methodology: Narrative review of the scientific literature focusing on pathophysiological mechanisms, current diagnostic tools, and emerging therapeutic strategies.

Results: The pathogenesis involves complex processes including lipotoxicity, insulin resistance, gut dysbiosis, and genetic factors. Current diagnostic approaches prioritize noninvasive methods for fibrosis assessment, such as the FIB-4 index and elastography, reserving liver biopsy for selected cases. Regarding treatment, lifestyle modification and weight loss of 7% to 10% remain the cornerstone of management. Pharmacological therapies such as pioglitazone and vitamin E have established evidence. Emerging therapies, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (e.g., semaglutide), have demonstrated efficacy in resolving steatohepatitis and improving fibrosis. Other promising agents include resmetirom, lanifibranor, and tirzepatide.

Conclusions: Recognizing this condition as an integrated metabolic disease enables a more precise diagnostic approach and supports the development of personalized therapies aimed at reducing hepatic steatosis and mitigating cardiovascular risk, the leading cause of mortality in these patients.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Metabolic syndrome, Liver fibrosis, Insulin resistance, Obesity, Type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, Sodium-glucose cotransporter inhibitors, Lifestyle change.

Highlights

- **Disease redefinition:** The shift from NAFLD to MAFLD acknowledges its metabolic basis and association with obesity and type 2 diabetes. This approach moves beyond exclusion criteria and emphasizes its multisystem nature and cardiovascular impact.
- **Metabolic pathophysiology:** MAFLD is driven by insulin resistance, lipotoxicity, and inflammation leading to progressive fibrosis. Additional contributors include gut dysbiosis and genetic variants.
- **Emerging therapies:** While weight loss remains the cornerstone, agents such as GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, resmetirom, and tirzepatide show promising effects on steatosis, inflammation, and fibrosis.
- **Comprehensive diagnosis:** A combined assessment of hepatic steatosis and cardiometabolic risk is recommended, prioritizing non-invasive tools like FIB-4 for early fibrosis detection and reducing the need for biopsy.

Introducción

La esteatosis hepática es un término que engloba una condición clínica caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado (1). Previamente, se utilizó el término de enfermedad del hígado graso no alcohólico, NAFLD por sus siglas en inglés (*non-alcoholic fatty liver disease*), con su subtipo inflamatorio en el continuum metabólico

hacia la esteatohepatitis no alcohólica (NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*). Sin embargo, con el propósito de resaltar la contribución de los factores de riesgo cardiometabólicos al desarrollo y progresión de la enfermedad hepática y evitar expresiones estigmatizantes, se propuso el término enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*),

con su variante inflamatoria de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH: *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) (1-2).

La MASLD se reconoce como una causa importante de enfermedad hepática crónica, con una alta prevalencia de hasta el 25 % en la población general, según algunos datos de series norteamericanas (3-4), y del 31 % en la población latinoamericana (5), con una asociación bidireccional con los componentes del denominado síndrome metabólico (6). Cerca de un cuarto de los pacientes con MASLD presentan MASH, que se asocia a una morbimortalidad hepática significativa con riesgo de progresión a cirrosis y de carcinoma hepatocelular (7previously termed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)). Sin embargo, la principal causa de mortalidad en los pacientes con MASLD es la enfermedad cardiovascular y la malignidad extrahepática (6, 8).

Por su asociación con los componentes del síndrome metabólico, la MASLD se presenta en mayor proporción en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2), con una prevalencia tan alta como del 42 % al 65 %, donde además hay mayor riesgo de progresión hacia esteatohepatitis (7previously termed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)); pero también se reconoce que la MASLD se presenta como un factor de riesgo para la DT2 (9). Finalmente, a pesar de la alta prevalencia y comorbilidad, únicamente el 5 % del total de los pacientes con MASLD son conscientes de su enfermedad (4).

En Colombia no se tienen estudios que reporten datos de prevalencia de esta enfermedad; algunos estudios epidemiológicos sugieren una prevalencia de hasta un 20 % en series de pacientes que acuden a consulta especializada de hepatología (10).

Definiciones

Los nuevos criterios diagnósticos implican la identificación de esteatosis hepática por imagen y/o biopsia, donde la presencia de algún factor cardiometabólico (descritos en la tabla 1) configura el diagnóstico de MASLD (1, 7, 11). Se propone la posibilidad de coexistencia de otras patologías, como las relacionadas con el consumo de alcohol, que no son excluyentes con el diagnóstico, sino que puede existir una superposición, en un concepto denominado MetALD (*Metabolic and alcohol-related liver disease* o enfermedades hepáticas metabólicas y relacionadas con el alcohol, en español) en pacientes que tienen un consumo considerable de alcohol semanal (20-30 g/día, pero menos de 50-60 g/día) y la presencia de algún factor de riesgo cardiometabólico (11). Por otra parte, si el consumo de alcohol es mayor a 50-60 g/día, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos, la esteatosis hepática se denomina enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD: *alcohol-related liver disease*), o si existe un consumo de alcohol mayor de 20-30 g/día sin la presencia de factores cardiometabólicos (1). En la figura 1 se muestra la categorización de la enfermedad por esteatosis hepática según los factores de riesgo cardiometabólicos y el consumo de alcohol.

El pronóstico y evolución del espectro de la MASLD son variables; no obstante, hay una asociación con la mortalidad por todas las causas en todos los estadios, siendo la presencia de fibrosis el mayor predictor de progresión de la enfermedad y el principal determinante de desenlaces adversos (12-13).

Tabla 1. Factores de riesgo cardiometabólicos necesarios para el diagnóstico de MASLD

IMC o circunferencia abdominal	IMC ≥ 25 kg/m ² (ajustado según la etnia), o una circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 94 cm en hombres.
Glucosa en sangre	Glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL), glucosa a las 2 horas en prueba de sobrecarga $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL), hemoglobina glucosilada $\geq 5,7$ % (39 mmol/mol); presencia de diabetes tipo 2 o tratamiento para diabetes tipo 2.
Presión arterial	Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o uso de medicamentos antihipertensivos específicos.
Triglicéridos	Triglicéridos plasmáticos $\geq 1,70$ mmol/L (150 mg/dL) o tratamiento hipolipemiante.
Colesterol HDL	Colesterol HDL $\leq 1,3$ mmol/L (40 mg/dL) en mujeres y $\leq 1,0$ mmol/L (50 mg/dL) en hombres, o tratamiento hipolipemiante.

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: adaptado de (1, 7, 11) previously termed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

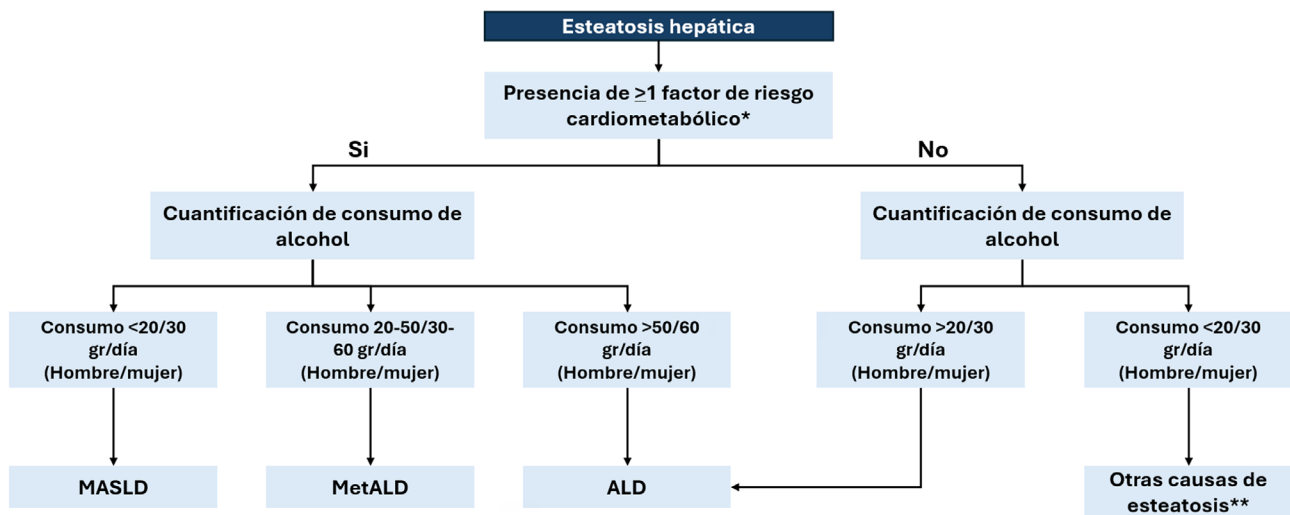


Figura 1. Definición y clasificación de la esteatosis hepática según la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos y el consumo de alcohol

Nota. MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; MetALD: enfermedades hepáticas metabólicas y relacionadas con el alcohol; ALD: enfermedad hepática relacionada con el alcohol.

*Los factores de riesgo cardiometabólicos enunciados en la tabla 1.

**Esteatosis hepática inducida por fármacos, enfermedades monogénicas, enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo, misceláneas (p. ej., infección por hepatitis C, desnutrición, enfermedad celiaca e infección por VIH).

Fuente: adaptado de (1).

Fisiopatología

El principal proceso fisiopatológico se correlaciona con un exceso calórico y una expansión del tejido adiposo, en la cual la capacidad de almacenamiento graso es superada, produciendo una acumulación de ácidos grasos en tejidos no adiposos, con lipogénesis hepática que finalmente conduce a la acumulación de grasa en este órgano; todo enmarcado en un concepto que se ha denominado como lipotoxicidad (14).

La expansión del tejido adiposo y la acumulación de grasa ectópica conducen a la infiltración de macrófagos en la grasa visceral, lo cual genera un estado proinflamatorio y promueve la resistencia a la insulina (6). A nivel hepático, la acumulación de grasa conduce a la formación de metabolismo tóxico de lípidos, con producción de estrés, lesión y muerte hepatocelular, así como fibrosis, lo que en conjunto predispone a cirrosis y hepatocarcinoma (15). Debido a su alta prevalencia, la MASLD es la segunda etiología más frecuente de enfermedad hepática terminal y la segunda causa de cáncer hepático entre adultos en lista de espera para trasplante hepático en países como Estados Unidos (6).

Como factor de riesgo y proceso fisiopatológico adicional, se ha planteado que la evolución del microbioma humano, con cambios que son resultado de un consumo rico en fructosa, sucrosa y grasas saturadas; el uso de antibióticos con propósitos industriales o prescripción clínica, entre otros factores, ha conducido a una disbiosis (15). La disbiosis es un cambio hacia una microbiota intestinal patológica, que se asocia a dismotilidad e inflamación intestinal, con un aumento en la permeabilidad de la mucosa y una mayor exposición a sustancias tóxicas a nivel hepático, con inflamación y riesgo de progresión a fibrosis (16).

Dentro del proceso fisiopatológico complejo, se ha propuesto un componente genético y hereditario como contribuyente de la enfermedad (6, 14). Además de la susceptibilidad genética descrita en estudios de gemelos, se han identificado múltiples variantes genéticas asociadas al riesgo de presentar MASLD (PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 y HSD17B13) (17–18). Estos genes están relacionados con la codificación de proteínas que interactúan con el metabolismo y la regulación de lípidos, cuyas mutaciones confieren riesgo de

presentar MASLD y de progresión de la enfermedad (18).

Finalmente, además del riesgo de fibrosis con el desarrollo de cirrosis, con sus complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y aparición de hepatocarcinoma, la principal causa de mortalidad en pacientes con MASLD es de etiología cardiovascular y de malignidad extrahepática (6, 19). Aunque no se tiene certeza de un rol directo y causativo de la MASLD en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, se ha propuesto que la presencia de factores de riesgo compartidos en ambas entidades, así como la presencia de un perfil lipídico aterogénico en la MASLD, explican el aumento del riesgo cardiovascular, incluso en pacientes que no tienen otros factores de riesgo como DT2 (20).

Diagnóstico

La identificación de esteatosis usualmente se realiza mediante ultrasonografía, la cual por lo general se solicita por una indicación no relacionada con el espectro de enfermedad esteatótica hepática (1). La ultrasonografía es una herramienta que provee una medición subjetiva y semicuantitativa de la esteatosis; sin embargo, tiene ciertas limitaciones al ser un examen operador-dependiente, con una disminución en la sensibilidad en escenarios de esteatosis menor del 20 %, por lo que su ausencia no descarta completamente la infiltración grasa (21). Existen otros métodos imagenológicos, como la fracción de grasa medida por densidad de protones en resonancia magnética, que es el estándar imagenológico, pero está disponible principalmente en centros de investigación (1).

La identificación de esteatosis hepática debe conducir a la búsqueda etiológica, en la cual la MASLD, la ALD y la esteatosis secundaria a fármacos son las principales etiologías. En el escenario de alteración de la bioquímica hepática, siempre se debe realizar un enfoque acucioso de los diagnósticos diferenciales, a pesar de la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos o un consumo de alcohol incrementado (1).

Por otra parte, tradicionalmente se ha considerado la biopsia hepática como la prueba definitiva de referencia para la caracterización

de la esteatosis hepática, con la identificación de inflamación y/o la presencia de fibrosis; sin embargo, su naturaleza invasiva, con riesgos, costos y posibilidad de variabilidad interobservador, ha conducido a desarrollar múltiples biomarcadores y escalas no invasivas que buscan identificar la gravedad de la fibrosis, la cual se correlaciona con desenlaces de morbimortalidad en los pacientes con MASLD (5–6, 22). Es así como el enfoque diagnóstico de estos pacientes parte de la identificación del riesgo de fibrosis en población de riesgo, más que de la identificación de esteatosis hepática propiamente dicha.

Abordaje del paciente

El enfoque clínico empieza con la identificación de la población de alto riesgo de progresión de fibrosis, la cual es el principal predictor de eventos hepáticos adversos en el espectro de la enfermedad esteatósica hepática (1).

La población en la que se recomienda realizar una búsqueda activa, según las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés), incluye pacientes con (7):

1. Diabetes tipo 2.
2. Obesidad y > 1 factor de riesgo cardiometabólico (descritos en tabla 1).
3. Elevación no explicada de transaminasas.
4. Esteatosis hepática por diagnóstico imagenológico.

Posteriormente, se procede a realizar un abordaje de dos pasos: inicialmente con escalas no invasivas para identificar el riesgo de fibrosis y, en caso de que sean positivas, se procede al uso de imágenes para establecer la medición de la rigidez hepática por elastografía (21). El proceso de dos pasos se describe en la figura 2.

Se han desarrollado múltiples escalas con marcadores no invasivos para la identificación del riesgo de fibrosis, como el NAFLD fibrosis score, el índice Fibrosis-4 (FIB-4) y la razón entre la

aminotransferasa y el recuento plaquetario (APRI, *AST to Platelet Ratio Index*) (6, 23). A pesar de que su rendimiento diagnóstico no es perfecto y tienen ciertas limitaciones en algunos grupos poblacionales (menores de 35 años) (21), la fortaleza de estas escalas radica en su alto valor predictivo negativo, de hasta de 90 %, para excluir pacientes con fibrosis (24).

El proceso diagnóstico de dos pasos consiste en la utilización del FIB-4 en población de riesgo o en aquellos pacientes con esteatosis hepática por imagen, en donde, si se identifica un valor > 1,3 se procede a realizar una medición de la rigidez hepática mediante elastografía; o si se tiene un valor > 2,67 se recomienda la valoración especializada para definir procedimientos invasivos como la biopsia hepática, por el alto riesgo de fibrosis avanzada (F3–F4) (4).

En pacientes de alto riesgo en quienes la tamización para fibrosis fue negativa, con un FIB-4 < 1,3, se recomienda continuar con tamización periódica cada 1 a 2 años. En pacientes que no cumplan criterios de alto riesgo, sin DT2 o < 2 factores de riesgo metabólico, con tamización negativa, se sugiere repetir cada 2 a 3 años (21). Un incremento en el FIB-4 se asocia al desarrollo de enfermedad hepática grave, y se ha demostrado la utilidad del seguimiento con esta escala para la identificación de fibrosis de la población en riesgo (25).

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones no farmacológicas constituyen la piedra angular del manejo de la MAFLD. Estas medidas incluyen la modificación de hábitos dietéticos, el incremento de la actividad física y el control de comorbilidades metabólicas. Diversos estudios han demostrado que tales intervenciones pueden lograr no solo la reducción de la esteatosis hepática, sino incluso la reversión de la inflamación y la fibrosis en algunos pacientes (26). A continuación, se detallan las principales estrategias no farmacológicas.

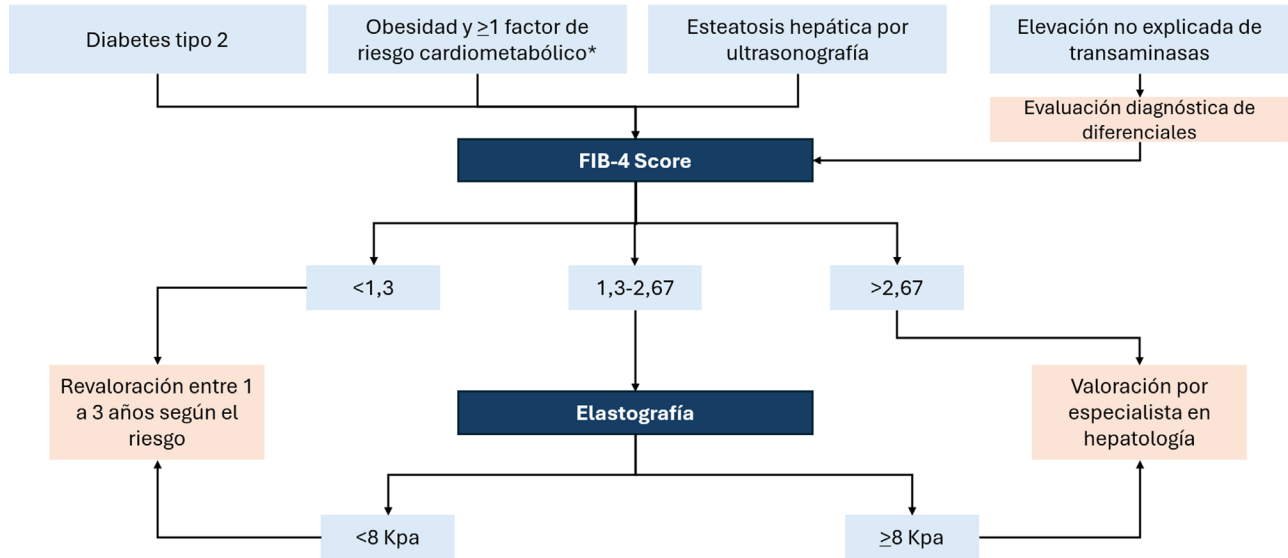


Figura 2. Enfoque diagnóstico y seguimiento para pacientes de alto riesgo de progresión de fibrosis hepática

Nota. *Los factores de riesgo cardiometabólicos enunciados en la tabla 1.

Fuente: adaptado de (1, 7).

Pérdida de peso y dieta

La pérdida de peso es el factor más importante en el manejo de la MAFLD, ya que existe una relación dosis-respuesta entre la magnitud de la reducción ponderal y la mejoría histológica hepática. Estudios con biopsias hepáticas pareadas han mostrado que una pérdida de al menos 7 % – 10 % del peso corporal se asocia con resolución de la NASH y regresión de la fibrosis en un número significativo de pacientes. En un estudio prospectivo de 261 pacientes con NASH, una disminución $\geq 7\%$ del peso se tradujo en mejoría significativa de la actividad necroinflamatoria hepática, mientras que una reducción $\geq 10\%$ se asoció con la mejoría o estabilización de la fibrosis en hasta el 80 % de los casos (26). Estos hallazgos fueron corroborados por un ensayo clínico controlado que demostró que la reducción de peso mediante dieta hipocalórica y ejercicio mejora la histología hepática en comparación con la ausencia de intervención (27). Por lo tanto, se recomienda establecer como objetivo inicial una pérdida ponderal del 7 % – 10 % para pacientes con MAFLD, mediante combinaciones de dieta y actividad física supervisadas.

En cuanto a la dieta, no existe un régimen único; sin embargo, la restricción calórica sostenida es

el factor clave para lograr la reducción de peso. Se aconseja una dieta equilibrada, reduciendo la ingesta de carbohidratos simples, azúcares añadidos y grasas saturadas. Diversos patrones dietéticos han sido evaluados; entre ellos, la dieta mediterránea ha mostrado beneficios específicos en la MAFLD. En un ensayo cruzado con pacientes obesos, la dieta mediterránea (rica en grasas monoinsaturadas y fibra, con consumo regular de frutas, verduras, granos integrales, pescado y aceite de oliva) logró una mayor disminución de la esteatosis hepática medida por resonancia magnética, en comparación con una dieta isocalórica baja en grasa y alta en carbohidratos, independientemente de la pérdida de peso alcanzada (28). Además de su efecto sobre el hígado graso, la dieta mediterránea se asocia con mejoras en el perfil cardiometabólico, incluyendo la reducción de eventos cardiovasculares, lo que la convierte en una recomendación atractiva dado que muchos pacientes con MAFLD presentan síndrome metabólico (29). En resumen, cualquier plan nutricional que facilite una reducción de peso sostenida será beneficioso; no obstante, se sugiere fomentar patrones dietéticos saludables como el mediterráneo por sus efectos hepáticos y extrahepáticos positivos.

Ejercicio físico

El ejercicio físico regular es el segundo pilar del tratamiento no farmacológico. La actividad física contribuye a reducir la grasa hepática y a mejorar la sensibilidad a la insulina, incluso en ausencia de pérdida de peso significativa. Una revisión sistemática de ensayos clínicos constató que tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia son eficaces para disminuir la esteatosis hepática. En general, se recomiendan al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o combinaciones equivalentes, distribuidos en 3 a 5 sesiones, junto con ejercicios de fuerza muscular.

Estudios específicos han demostrado beneficios independientes del peso: por ejemplo, un ensayo cuasi-experimental asignó aleatoriamente a pacientes con NAFLD a diferentes rutinas (ejercicio aeróbico de alta o baja intensidad frente a un grupo control sedentario) y encontró reducciones significativas de la grasa hepática en los grupos de ejercicio, aun sin cambios drásticos en el peso corporal. De forma similar, un ensayo con entrenamiento de resistencia progresivo evidenció disminución de la esteatosis y mejorías metabólicas.

En conjunto, la evidencia sugiere que combinar ejercicio aeróbico y de fuerza es óptimo, adaptando la intensidad a la condición física del paciente. Por ejemplo, pacientes con baja capacidad cardiopulmonar podrían beneficiarse de entrenamientos de resistencia de menor impacto como inicio, incrementando gradualmente el componente aeróbico. El objetivo es alcanzar mejoras graduales en la capacidad física, ya que ello se asocia con reducciones en las enzimas hepáticas y en el contenido graso del hígado (30).

Cirugía bariátrica

En pacientes con obesidad mórbida u obesidad clase II asociada a comorbilidades metabólicas, la cirugía bariátrica puede considerarse como parte del manejo integral de la MAFLD. Si bien la cirugía no se indica específicamente para tratar la NASH de forma aislada, la marcada pérdida de peso que induce suele conllevar importantes mejoras histológicas hepáticas. Un estudio en pacientes con obesidad severa y NASH sometidos a cirugía bariátrica (principalmente bypass gástrico o manga

gástrica) documentó la resolución completa de la esteatohepatitis en hasta el 85 % de los casos un año después del procedimiento, junto con una reducción significativa de la fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes (28). Otro estudio reportó que la cirugía bariátrica logró disminuir los componentes lesionales de NASH (esteatosis, inflamación y balonización hepatocelular) de forma más pronunciada que las intervenciones no quirúrgicas en pacientes con obesidad mórbida. Aunque estos procedimientos conllevan riesgos quirúrgicos y requieren una selección cuidadosa del paciente, sus beneficios metabólicos y hepáticos a largo plazo pueden ser sustanciales (28, 31). En resumen, la cirugía bariátrica es una opción efectiva para pacientes con obesidad significativa en quienes hayan fracasado las medidas conservadoras, logrando una pérdida ponderal mantenida > 20 % – 30 % y frecuentemente induciendo la remisión de la NASH (en ausencia de contraindicaciones quirúrgicas).

Cabe destacar que, además de las medidas anteriores, es fundamental abordar las comorbilidades asociadas. Un control estricto de la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión arterial forma parte del tratamiento integral de la MAFLD. La restricción en el consumo de alcohol (incluso moderado) también es aconsejable, ya que el alcohol puede exacerbar el daño hepático, sobreañadiéndose a la lesión metabólica subyacente.

Tratamientos farmacológicos

Aunque las intervenciones en el estilo de vida son la base del manejo, muchas veces resultan insuficientes debido a dificultades en la adherencia a largo plazo. Por ello, se han investigado numerosas terapias farmacológicas para la MAFLD/NASH. Las guías internacionales de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (AASLD y EASL, respectivamente) actualmente recomiendan la pioglitazona y la vitamina E como opciones terapéuticas en pacientes con NASH comprobada, considerando sus beneficios demostrados en ensayos clínicos (31).

Al mismo tiempo, una variedad de agentes emergentes se encuentra en distintas fases de investigación. En esta sección se revisan las principales farmacoterapias, distinguiendo entre tratamientos disponibles con evidencia actual y nuevas terapias en investigación respaldadas por ensayos clínicos recientes.

Tratamientos farmacológicos actuales recomendados

Pioglitazona (tiazolidinediona): la pioglitazona, un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ), mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y favorece la redistribución de lípidos desde órganos como el hígado hacia el tejido adiposo subcutáneo. Varios ensayos clínicos han evaluado su eficacia en la NASH. En el estudio PIVENS (pioglitazona vs. vitamina E vs. placebo), un ensayo aleatorizado de 96 semanas en pacientes con NASH no diabéticos, la pioglitazona mejoró significativamente la esteatosis, la inflamación lobulillar y el grado de balonización hepatocelular, logrando la resolución de la NASH en un porcentaje mayor que el placebo (aunque no alcanzó significancia estadística para el objetivo primario definido como mejoría compuesta del NASH). En ese mismo estudio, la pioglitazona se asoció con una tendencia a reducir la fibrosis hepática, aunque la diferencia con placebo no fue estadísticamente significativa al término del ensayo (32).

Sin embargo, metaanálisis subsecuentes, que incluyen múltiples ensayos, han confirmado que el uso de pioglitazona produce mejoría en la fibrosis en pacientes con NASH (33, 34). Por ejemplo, un metaanálisis de Musso *et al.* mostró que las tiazolidinedionas lograron mayor regresión de la fibrosis avanzada en NASH en comparación con placebo (33). En otro análisis combinado más reciente, la pioglitazona aumentó aproximadamente tres veces la probabilidad de resolución de NASH histológica frente a la ausencia de tratamiento, evidenciando además un efecto beneficioso en la fibrosis (34).

Pese a estos beneficios, la pioglitazona no está exenta de efectos adversos. En los ensayos se ha observado que su uso conlleva una ganancia ponderal promedio de 2 a 5 kg, un aspecto

indeseable en esta población de pacientes con sobrepeso u obesidad. Dicho aumento de peso parece relacionado con la expansión del tejido adiposo subcutáneo que induce el fármaco al mejorar la captación periférica de ácidos grasos (31). Otros eventos adversos asociados incluyen la retención de líquidos y el edema periférico, con potencial riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes predispuestos. También se ha descrito una reducción discreta de la densidad mineral ósea y mayor incidencia de fracturas óseas en mujeres posmenopáusicas tratadas prolongadamente con tiazolidinedionas (35).

En cuanto a la preocupación por cáncer de vejiga, algunos estudios iniciales sugirieron un leve aumento del riesgo con pioglitazona; sin embargo, análisis más amplios no han confirmado una asociación estadísticamente significativa (31). En general, se considera que la pioglitazona tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes sin contraindicaciones (insuficiencia cardiaca clase III-IV, enfermedad hepática avanzada o antecedentes de cáncer vesical). Las guías de práctica clínica de la AASLD recomiendan valorar su uso en pacientes con NASH establecida, especialmente aquellos con diabetes tipo 2 o prediabetes, tras discutir los posibles efectos secundarios (31-32). Su dosis típica es 30-45 mg diarios, y suele requerir al menos 12 meses para evidenciar mejoras histológicas notables. En pacientes con NASH y diabetes concomitante, la pioglitazona puede cumplir un doble propósito al mejorar tanto el control glucémico como la enfermedad hepática (32).

Vitamina E (alfa-tocoferol): el razonamiento para usar vitamina E en la NASH deriva de su acción antioxidante, buscando mitigar el estrés oxidativo implicado en la patogénesis de la lesión hepatocelular. La evidencia más sólida proviene también del ensayo PIVENS, donde la vitamina E (800 UI/día) logró mejoras histológicas significativas en pacientes con NASH no diabéticos: aproximadamente el 43 % alcanzó la resolución de la NASH (definida por desaparición de la inflamación y balonización) comparado con 19 % en el grupo placebo. La vitamina E se asoció con reducciones en la esteatosis y la inflamación lobulillar, aunque no tuvo impacto claro en la fibrosis hepática en ese estudio (32). Un análisis combinado posterior

(que agrupó los datos de PIVENS con los del ensayo FLINT de ácido obeticolico) corroboró que la vitamina E mejora la esteatosis y algunos indicadores de daño hepatocelular, pero no demostró efecto significativo sobre la fibrosis (34). Con base en estos resultados, la AASLD recomienda la vitamina E a dosis de 800 UI diarios como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con NASH confirmada por biopsia que no tengan diabetes (31). En pacientes con diabetes tipo 2, la indicación es más controvertida; algunos estudios sugieren que podría ser también beneficiosa en diabéticos (con resultados histológicos positivos en subanálisis de ensayos) (36); sin embargo, persisten preocupaciones de seguridad a largo plazo.

Los efectos adversos y riesgos del uso crónico de altas dosis de vitamina E deben considerarse. Estudios poblacionales y metaanálisis han encontrado una asociación entre la suplementación prolongada con vitamina E y un ligero aumento en la mortalidad por todas las causas, aunque la causalidad es incierta. Asimismo, un metaanálisis de ensayos clínicos sugirió que la vitamina E podría elevar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (ictus hemorrágico) en comparación con placebo (37). Otro hallazgo relevante proviene del ensayo SELECT en población general, donde la suplementación con 400 UI diarios de vitamina E se asoció a un aumento pequeño pero significativo en la incidencia de cáncer de próstata en varones de mediana edad (38).

Si bien estos riesgos absolutos son bajos, se recomienda precaución: la vitamina E está contraindicada en pacientes con antecedentes de cáncer de próstata y debe usarse con mesura en aquellos con factores de riesgo cardiovascular significativos, debido al posible riesgo de ictus hemorrágico. En suma, la vitamina E puede considerarse en adultos no diabéticos con NASH, valorando individualmente la relación beneficio-riesgo y evitando su uso prolongado más allá de 2 años sin reevaluación periódica (32).

Otros tratamientos con evidencia limitada: la pentoxifilina, un agente inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) oral, ha sido investigada en la NASH por su potencial efecto antiinflamatorio.

Algunos ensayos pequeños mostraron reducciones modestas de aminotransferasas y mejoría en la inflamación lobulillar; sin embargo, los resultados sobre fibrosis han sido inconsistentes. Un metaanálisis de ensayos controlados indicó que la pentoxifilina produjo mejoría modesta en el grado de esteatosis y en los niveles de ALT, sin cambios concluyentes en la histología global en comparación con placebo (39). Por tanto, aunque es relativamente segura, la pentoxifilina no es parte del tratamiento estándar y podría considerarse solo de manera individualizada en pacientes que no toleran o no son candidatos a pioglitazona/vitamina E, teniendo en cuenta la evidencia limitada.

Por otro lado, la metformina, pese a ser de primera línea para diabetes tipo 2, no ha demostrado un beneficio clínico significativo sobre la histología de la NASH en múltiples estudios. Si bien mejora las enzimas hepáticas y puede reducir la esteatosis por sus efectos insulinosensibilizantes, ensayos controlados no han mostrado reversión de la inflamación ni de la fibrosis con metformina en pacientes no diabéticos con NAFLD. En consecuencia, las guías no recomiendan la metformina específicamente para tratar la NASH (31). Sin embargo, todo paciente con MAFLD y diabetes debe seguir recibiendo metformina si está indicado para el control glucémico, dado su perfil cardiovascular favorable y la posibilidad de efectos hepáticos indirectos.

De igual modo, los ácidos grasos omega-3 (p. ej., DHA/EPA en aceite de pescado) han sido evaluados debido a sus propiedades antiinflamatorias. Un ensayo clínico en pacientes con NASH diabéticos no encontró diferencias significativas en la mejoría histológica entre omega-3 y placebo, a pesar de reducciones en los triglicéridos plasmáticos. La evidencia actual no respalda el uso de omega-3 como tratamiento específico de la NASH, aunque pueden emplearse para tratar la hipertrigliceridemia coexistente. Otros compuestos investigados con resultados negativos o poco concluyentes incluyen los fibratos, la colina, la N-acetilcisteína y los probióticos, por lo que ninguno ha sido incluido en las recomendaciones estándar (40).

Nuevas terapias farmacológicas en investigación

La necesidad insatisfecha de terapias aprobadas para la NASH ha impulsado numerosos ensayos clínicos en la última década. A continuación se resumen tratamientos emergentes que han mostrado resultados prometedores en estudios recientes de fase II/III:

Agonistas del GLP-1 (liraglutida, semaglutida): los agonistas del receptor de GLP-1, originalmente desarrollados para la diabetes tipo 2 y la obesidad, han demostrado efectos beneficiosos en la NASH, probablemente vinculados a la pérdida de peso y a acciones directas hepatoprotectoras. En el ensayo LEAN (36), la liraglutida (1,8 mg subcutáneo diario) durante 48 semanas logró la resolución de la NASH en el 39 % de los pacientes frente al 9 % en el grupo placebo, además de reducir la progresión de la fibrosis. Este fue un ensayo fase II aleatorizado que estableció la base para considerar al GLP-1 como blanco terapéutico en la NASH (36).

Más recientemente, el agonista más potente, la semaglutida, fue evaluado en un ensayo fase II multicéntrico de 72 semanas publicado en 2021. En dicho estudio, la semaglutida (0,4 mg subcutáneo diario) consiguió la resolución de la NASH sin empeoramiento de fibrosis en hasta el 59 % de los pacientes, comparado con el 17 % con placebo, una diferencia altamente significativa. No obstante, la mejoría en fibrosis ≥ 1 estadio no alcanzó significancia estadística con la semaglutida respecto a placebo en ese periodo, lo que sugiere que, si bien el fármaco elimina la actividad inflamatoria de la NASH eficazmente, la reversión de la fibrosis podría requerir tratamientos más prolongados o combinados.

Además de mejorar la histología hepática, la semaglutida indujo una pérdida de peso sustancial (~7 % – 10 %) y mejoró el control metabólico, factores beneficiosos para el pronóstico a largo plazo. Los eventos adversos reportados con agonistas GLP-1 en estos ensayos incluyen principalmente síntomas gastrointestinales (náuseas y/o vómitos) de intensidad leve a moderada, consistentes con lo conocido de esta clase, sin hallazgos de seguridad hepática específicos (37). Actualmente, se están llevando a cabo estudios fase III con semaglutida

(dosis semanal de 2,4 mg) en pacientes con NASH y fibrosis avanzada, así como ensayos con agonistas duales (p. ej., tirzepatida, agonista combinado GLP-1/GIP) y agonistas triples, dada la promesa de esta vía terapéutica. Recientemente, los resultados del ensayo fase III ESSENCE han consolidado la evidencia sobre la semaglutida en pacientes con MASH y fibrosis significativa (F2–F3). En este estudio, más de 800 pacientes fueron seguidos durante 72 semanas, recibiendo semaglutida 2,4 mg subcutánea semanal o placebo.

Los resultados mostraron que el 62,9 % de los tratados con semaglutida alcanzaron la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis, comparado con el 34,3 % en placebo, mientras que el 36,8 % logró mejoría ≥ 1 estadio de fibrosis sin empeorar la enfermedad (vs. 22,4 % en placebo). Además, aproximadamente un tercio de los pacientes obtuvo simultáneamente resolución de MASH y regresión de fibrosis. Estos beneficios se acompañaron de una pérdida ponderal promedio del 10,5 %, reducción significativa de ALT/AST y mejora en biomarcadores no invasivos. El perfil de seguridad fue consistente con lo conocido de los agonistas GLP-1, predominando efectos gastrointestinales leves a moderados y bajas tasas de discontinuación (41). En conjunto, la evidencia apoya que los agonistas GLP-1 mejoran la esteatohepatitis y son especialmente útiles en pacientes con obesidad o diabetes coexistente, representando una opción terapéutica emergente muy relevante.

Ácido obeticoólico (agonista del receptor FXR): el ácido obeticoólico (OCA) es un agonista semisintético del receptor farnesoide X, un sensor nuclear de ácidos biliares que modula el metabolismo de lípidos, la glucosa y la inflamación en el hígado. Fue el primer fármaco en mostrar eficacia antifibrótica en la NASH en un ensayo clínico de fase II. En el estudio FLINT, 72 semanas de OCA (25 mg/día) mejoraron la histología general de la NASH en el 45 % de los pacientes, frente al 21 % en grupo placebo ($p = 0,002$), y lograron una reducción significativa de la fibrosis hepática en comparación con placebo (42).

Estos resultados motivaron el gran ensayo fase III REGENERATE, cuyo análisis interino a 18 meses demostró que el OCA 25 mg alcanzó uno

de sus desenlaces primarios: mejoría de la fibrosis ≥ 1 estadio sin empeoramiento de la NASH en el 23 % de los pacientes, comparado con 12 % en el grupo placebo ($p = 0,0002$). En contraste, el otro objetivo primario (resolución de la NASH sin empeorar la fibrosis) no fue estadísticamente diferente entre grupos a 18 meses (alrededor de 11 % – 12 % con OCA frente a 8 % placebo, $p > 0,05$). Estos hallazgos confirman el potente efecto antifibrótico del OCA, aunque su impacto sobre la inflamación en la NASH parece más modesto. Sin embargo, los efectos secundarios notables han frenado su aprobación hasta ahora. El más frecuente es el prurito, reportado por hasta el 51 % de los pacientes en el grupo OCA 25 mg (vs. ~19 % con placebo) en REGENERATE, generalmente de intensidad leve a moderada, que llevó a la suspensión del tratamiento en algunos casos. Además, el OCA se asoció a elevaciones del colesterol LDL y reducciones del HDL, lo cual es relevante dada la alta carga cardiovascular de estos pacientes.

Si bien no se observaron diferencias en eventos adversos graves a 18 meses, la seguridad a más largo plazo y la incidencia de descompensación en aquellos con fibrosis muy avanzada requieren seguimiento (el OCA está contraindicado en cirrosis descompensada). En 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) decidió no aprobar el OCA para la NASH en esa instancia, solicitando más datos de eficacia clínica y seguridad. Actualmente, el ensayo REGENERATE continúa en fase de extensión para evaluar eventos clínicos a mayor plazo (38). En suma, el ácido obeticoólico es un agente prometedor para revertir la fibrosis en la NASH y podría ser el primer fármaco aprobado si se confirman sus beneficios clínicos; no obstante, su perfil de tolerabilidad (prurito y efectos metabólicos) implica que probablemente se reserve para casos de NASH con fibrosis significativa, bajo estrecha supervisión médica.

Agonistas pan-PPAR (lanifibranor): dado que distintas isoformas de PPAR regulan vías de la patogénesis de la NASH (PPAR- α en oxidación de ácidos grasos, PPAR- δ en inflamación y PPAR- γ en sensibilidad a insulina), se ha desarrollado un agonista que activa simultáneamente los tres subtipos: el lanifibranor. En 2021 se publicaron

resultados del ensayo fase IIb NATIVE, en el cual el lanifibranor (800 mg o 1200 mg diarios) fue evaluado durante 24 semanas en 247 pacientes con NASH. El lanifibranor alcanzó el objetivo primario con la dosis alta: un porcentaje significativamente mayor de pacientes logró una mejoría en la actividad de la NASH y en la fibrosis (definida por al menos una disminución de 2 puntos en un puntaje combinado SAF de actividad, que incluye inflamación y balonización, junto con mejora en fibrosis), en comparación con placebo.

Es notable que el lanifibranor produjo la resolución de la NASH (desaparición de la actividad inflamatoria y la balonización) en alrededor del 45 % de los pacientes a 24 semanas, frente al 19 % con placebo, y también una mejoría ≥ 1 estadio de fibrosis en una proporción superior al placebo (aunque la diferencia en fibrosis no alcanzó significancia estadística en ese punto temporal) (40). Estos datos sugieren un efecto multifacético beneficioso: mejoras en metabolismo, inflamación y posiblemente fibrosis con un solo agente.

En cuanto a seguridad, el lanifibranor provocó principalmente eventos adversos leves, como congestión nasal y un aumento de peso modesto (~2 kg de media, posiblemente por mecanismos relacionados con PPAR- γ , similares a los de la pioglitazona). No se observaron signos de retención hídrica severa ni desequilibrios significativos en la seguridad cardiovascular en ese periodo corto. Actualmente, el lanifibranor se encuentra en un ensayo fase III en pacientes con fibrosis avanzada por NASH. De confirmarse los resultados, este agonista pan-PPAR podría convertirse en una terapia modificadora de la enfermedad integral para la NASH, abordando varias aristas de la enfermedad de manera simultánea (40).

Agonistas del receptor de hormona tiroidea β (resmetirom): el resmetirom (MGL-3196) es un agonista selectivo del receptor tiroideo β , diseñado para aumentar el metabolismo hepático de ácidos grasos y reducir la lipotoxicidad, sin los efectos cardíacos indeseados de la activación del receptor tiroideo α . En un ensayo fase II de 36 semanas, el resmetirom mostró una marcada reducción del contenido graso hepático medido por MRI-PDFF ya a las 12 semanas (reducción relativa ~33 % frente a 10 % con placebo; $p < 0,0001$), efecto que se mantuvo a 36 semanas.

Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados con resmetirom experimentó una mejoría histológica de la NASH: en el grupo de dosis alta (80–100 mg diarios), aproximadamente 26 % – 30 % de los pacientes lograron la resolución de la NASH sin empeoramiento de la fibrosis, frente a ~10 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). Si bien la muestra del estudio fue limitada, estos resultados sugieren una eficacia clínica importante.

El resmetirom también produjo mejorías en el perfil lipídico (disminución del LDL-colesterol ~15 % – 20 %) y en marcadores inflamatorios, lo cual constituye un beneficio añadido en esta población de alto riesgo cardiovascular. Los efectos adversos más frecuentes con resmetirom fueron diarrea leve y náuseas transitorias en un subgrupo de pacientes, sin otros hallazgos significativos de toxicidad hepática, cardíaca ni tiroidea (43). Dado su perfil favorable, se han completado estudios de fase III (MAESTRO-NASH). Recientemente, se anunciaron resultados positivos: el resmetirom alcanzó ambos objetivos primarios regulatorios en un ensayo fase III, con una proporción significativamente mayor de pacientes con resolución de la NASH y con mejoría de la fibrosis ≥ 1 estadio respecto a placebo, tras 52 semanas de tratamiento. Con base en ello, se ha solicitado la aprobación a la FDA, por lo que el resmetirom podría convertirse en el primer medicamento aprobado específicamente para la NASH. De obtener autorización, su uso probablemente se orientará a pacientes con NASH activa y fibrosis significativa, monitorizando su eficacia mediante biopsias seriadas o métodos no invasivos, y vigilando efectos adversos (hasta ahora mínimos) durante tratamientos prolongados (43).

Otros agentes en desarrollo: sería extenso abordar todos los fármacos investigados para la NASH, pero vale la pena mencionar algunos con resultados recientes:

- **Análogos de FGF19/FGF21:** estas hormonas peptídicas regulan el metabolismo energético. La pegbelfermina (FGF21 pegilado) y la efruxifermina (un análogo Fc-FGF21) han mostrado en fase II reducciones de grasa hepática y mejoría en la fibrosis en algunos pacientes. Por ejemplo, la efruxifermina, en un estudio de 16 semanas, llevó a una mejoría ≥ 1 estadio

de fibrosis en ~50 % de pacientes frente a ~10 % con placebo, junto con resolución de la NASH en una proporción significativa, aunque con efectos adversos como diarrea y reacciones en el sitio de inyección. Estos fármacos se encuentran en fases IIb/III actualmente (44).

- **Inhibidores de ACC (acetil-CoA carboxilasa):** moléculas como el firsocostat reducen la síntesis de ácidos grasos hepáticos. Han evidenciado disminución de la esteatosis por MRI, pero su tolerancia (elevación de triglicéridos plasmáticos) y eficacia en histología (modesta) limitan su avance en monoterapia. Se explora su uso en combinación con otros agentes (p. ej., con OCA y agonistas FXR) para potenciar efectos (45).
- **Inhibidores de CCR2/CCR5 (cenicriviroc):** este antifibrótico dirigido a la inflamación/macrófagos mostró en un estudio fase IIb cierta mejoría en la fibrosis a 1 año (20 % vs. 10 % con placebo; $p = 0,02$), pero no alcanzó el objetivo en el análisis final a 2 años. El desarrollo de cenicriviroc para la NASH fue suspendido tras resultados inconsistentes (46).
- **Inhibidores de ASK1 (selonsertib):** orientado a vías de estrés celular y apoptosis, tuvo resultados decepcionantes: dos ensayos fase III no mostraron diferencias en fibrosis frente a placebo, lo que llevó a la discontinuación de su desarrollo (47).
- **Otros:** varios fármacos con mecanismos novedosos siguen en pruebas, como inhibidores de la síntesis de ácidos grasos (p. ej., TVB-2640), estimuladores de AMPK y moduladores del microbioma (probióticos específicos o trasplante de microbiota fecal), entre otros. Hasta ahora, ninguno ha alcanzado resultados suficientes para recomendar su uso clínico general, pero la investigación permanece altamente activa. Se espera que combinaciones terapéuticas (p. ej., un agente metabólico + un agente antifibrótico) puedan ofrecer

efectos sinérgicos en el tratamiento de esta enfermedad multifactorial (48).

Es importante enfatizar que todos estos tratamientos en investigación se utilizan bajo protocolos de ensayos clínicos. Hasta que existan aprobaciones formales, el manejo farmacológico debe centrarse en los tratamientos con evidencia consolidada (la pioglitazona y la vitamina E en casos seleccionados), junto con la optimización de las condiciones metabólicas del paciente (control glucémico, lipídico y tensional) y la incorporación estricta de las medidas no farmacológicas ya descritas.

Contribución de los autores

Juan Felipe Morantes Rubiano: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Salome Lopera Cardona: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Santiago Saldarriaga Betancur: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Alex Ramirez Rincon: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no han recibido financiación para el desarrollo de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés para el desarrollo de este artículo.

Implicaciones éticas

La presente revisión es clasificada como investigación sin riesgo.

Uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial para el desarrollo de este artículo.

Declaración de datos

Este artículo corresponde a una revisión narrativa de la literatura; por lo tanto, no se generaron ni analizaron datos primarios y no aplica una declaración de disponibilidad de datos.

Referencias

- [1] Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *The Lancet*. 2024;404(10464):1761–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01811-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01811-7)
- [2] Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, *et al.* MAFLD: A Consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- [3] Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA clinical practice update: Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764–774.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.023>
- [4] Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, *et al.* American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
- [5] Vargas M, Cardoso Toniasso SDC, Riedel PG, Baldin CP, Dos Reis FL, Pereira RM, *et al.* Metabolic disease and the liver: A review. *World J Hepatol*. 2024;16(1):33–40. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i1.33>

- [6] Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397(10290):2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
- [7] Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, *et al.* EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
- [8] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865–873. <https://doi.org/10.1002/hep.21327>
- [9] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70(5):962–969. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572>
- [10] Pardo SS, Díaz LR, Pacheco SH, Ortiz JEP. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso de la Clínica Universitaria Colombia, periodo 2010–2013. *Rev Med Sanitas*. 2013;16(4):170–179.
- [11] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024;29(1):101133. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
- [12] Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375–1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
- [13] Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, *et al.* Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611–1625.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>
- [14] Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2021;372:m4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4747>
- [15] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [16] Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412–425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>
- [17] Carlsson B, Lindén D, Brolén G, Liljeblad M, Bjursell M, Romeo S, *et al.* Review article: The emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1305–1320. <https://doi.org/10.1111/apt.15738>
- [18] Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: Leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):40–52. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0212-0>
- [19] Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019;71(6):1229–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.018>
- [20] Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, *et al.* Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):1000–1008.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.008>
- [21] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, *et al.* AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2020;158(6):1611–1625.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>

- 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
- [22] Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhoury N, Sanyal A, Edwards C, *et al.* Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol.* 2020;73(6):1322–1332. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.025>
- [23] Wong VWS, Adams LA, De Lédinghen V, Wong GLH, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH – current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0014-9>
- [24] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
- [25] Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.007>
- [26] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, *et al.* Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367–378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
- [27] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(1):121–129. <https://doi.org/10.1002/hep.23276>
- [28] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, *et al.* Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379–388. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
- [29] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, *et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138–143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>
- [30] Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, *et al.* Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>
- [31] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [32] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
- [33] Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633–640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>
- [34] Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015;62(5):1417–1432. <https://doi.org/10.1002/hep.27999>
- [35] Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3261–3269. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4164-3>
- [36] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, *et al.* Liraglutide safety

- and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
- [37] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
- [38] Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184–2196. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33041-7)
- [39] Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(6):646–653. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000068>
- [40] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, *et al.* A randomized, controlled trial of the pan-ppar agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547–1558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2036205>
- [41] Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, *et al.* Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392(21):2089–2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258>
- [42] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9972):956–965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)
- [43] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, *et al.* Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019;394(10213):2012–2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6)
- [44] Tillman EJ, Brock WJ, Rolph T. Efruxifermin, a long-acting Fc-fusion FGF21 analogue, reduces body weight gain but does not increase sympathetic tone or urine volume in Sprague Dawley rats. *Br J Pharmacol*. 2022;179(7):1384–1394. <https://doi.org/10.1111/bph.15725>
- [45] Alkhouri N, Lawitz E, Noureddin M, DeFronzo R, Shulman GI. GS-0976 (Firsocostat): An investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(2):135–141. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1668374>
- [46] Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wai-Sun Wong V, Abdelmalek MF, Rodriguez-Araujo G, Landgren H, *et al.* Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA phase iii randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(1):124–134.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.003>
- [47] Harrison SA, Wong VWS, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, *et al.* Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26–39. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.027>
- [48] Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, *et al.* TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled phase 2a trial. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1475–1486. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.025>