

Aplicación de la Normativa ESAMYN y la Reducción del Tiempo del Trabajo de Parto. Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2018-2019.

Application of the ESAMYN Regulations and the Reduction of Labor Time. Vicente Corral Hospital Moscoso, Cuenca, 2018-2019.

Mata Calderón, María Gabriela^{1*}, Tapia Cárdenas, Jeanneth Patricia², Sánchez Salazar, Gustavo Mauricio³
^{1,3} Universidad de Cuenca, Ecuador
² Ministerio Salud Pública del Ecuador.
*gabimc16@hotmail.com



Recibido: 28 de noviembre de 2023

Aceptado: 20 de diciembre de 2023

Resumen

La normativa sanitaria para la certificación de Establecimientos de Salud como Amigos de la Madre y del Niño (ESAMYN), se ha implementado con la finalidad de reducir la morbilidad materna y fetal mediante la atención adecuada y oportuna de la embarazada, un parto humanizado, la promoción, protección y apoyo de la lactancia materna. El objetivo del estudio fue determinar la aplicación de la Normativa ESAMYN y su asociación en la reducción del tiempo del trabajo de parto, durante el 2018-2019. Se trató de un estudio de casos y controles. Se revisaron 338 expedientes clínicos de gestantes que ingresaron a labor de parto con una dilatación de 4 a 5 cm, se identificaron como casos a las mujeres cuyo parto fue atendido de aplicando la normativa ESAMYN y los controles aquellas con la forma convencional. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25 y se presentaron resultados mediante tablas personalizadas. El 79 % tuvieron edades de 20 a 39 años, el 38,2 % unión libre, el 48,8 % un nivel de instrucción secundaria y un 58 % residían en zonas urbanas; el 66,9 % eran multíparas y un 88,2 % tuvieron controles prenatales suficientes (≥ 5 controles) y el 50,3 % se sometieron a partos humanizados. El nivel de aplicación de la normativa en la población de estudio fue del 100 %; el promedio de tiempo del inicio y fin del trabajo de parto aplicando la normativa ESAMYN se observó una diferencia de aproximadamente de 1 hora con 22 minutos del inicio del parto y de 1 hora con 0 minutos con el final del parto convencional; no hubo diferencias en el tiempo de la labor de parto aplicando la normativa ESAMYN al comparar con la atención del parto convencional; la totalidad de las gestantes a las que se aplicó la normativa tuvieron partos vaginales.

Palabras clave: PARTO, PARTO HUMANIZADO, CESAREA. .

Abstract

The health regulations for the certification of Health Establishments as Mother and Child Friendly (ESAMYN) have been implemented with the aim of reducing maternal and fetal morbidity and mortality through adequate and timely care for pregnant women, a humanized delivery, promotion, protection and support of breastfeeding. The objective of the study was to determine the application of the ESAMYN Regulation and its association in reducing the time of labor, during 2018-2019. It will be a case-control study. 338 clinical records of pregnant women who entered labor with a dilation of 4 to 5 cm were reviewed, women whose delivery was attended to by applying the ESAMYN regulations were identified as cases, and those with the conventional method were identified as controls. Statistical analysis was performed using the SPSS 25 program and results were presented using personalized tables. 79% were between the ages of 20 and 39, 38.2% free union, 48.8% had a secondary level of education and 58% lived in urban areas; 66.9% were multiparous and 88.2% had sufficient prenatal controls (≥ 5 controls) and 50.3% underwent humanized deliveries. The level of application of the regulations in the study population was 100%; the average time of the beginning and end of labor applying the ESAMYN regulations showed a difference of approximately 1 hour and 22 minutes from the start of labor and 1 hour and 0 minutes with the end of conventional labor; there were no differences in the time of labor applying the ESAMYN standards when compared with conventional delivery care; All of the pregnant women to whom the regulations were applied had vaginal deliveries.

Key words: CHILDBIRTH, HUMANIZED DELIVERY, CAESAREA. .

1 Introducción

El parto es un evento fisiológico de trascendental importancia y significancia en la vida reproductiva de una mujer, este periodo inicia desde que la aparición de las contracciones uterinas y finaliza con el nacimiento del recién nacido y su separación de la placenta.¹

El protocolo para llevar a cabo el parto ha tenido muchas transformaciones a lo largo de la historia, aunque en este punto conviene mencionar un hecho relevante durante el siglo XX, el cual revolucionó la forma de atención del parto, pues las madres tuvieron la opción de ser apoyadas por parteras y dar a luz en sus hogares, donde la asistencia del personal de salud fue únicamente requerida al momento de presentar alguna dificultad durante el proceso.² Sin embargo, paulatinamente en esta actividad fue modernizado, pues luego de la segunda Guerra Mundial, en virtud a los grandes avances científicos y médicos, se pudo evidenciar un constante desarrollo dentro de la medicina perinatal, con el empleo métodos más especializados.³

No obstante, estos avances tecnológicos indujeron de manera irremediable e inevitable a una excesiva aplicación de múltiples procedimientos o medicamentos durante el embarazo, parto y postparto, los cuales en muchas ocasiones son innecesarios, conllevando a un irrespeto a la autonomía y los derechos sexuales y reproductivos de las pacientes.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ante esta problemática ha presentado diferentes alternativas, las cuales se ajustan a la atención ofrecida a las madres, llegando a considerar retornar al proceso natural. Los cuidados emocionales durante la labor de parto, el parto y puerperio indican la obligación de distintas perspectivas que engloban prácticas ciertamente más humanizadas, donde acoger, atender, dar orientación y generar relaciones son puntos críticos del personal de atención obstétrica. El término de humanización en este análisis integra procesos, conductas e instrucciones sobre el tema de la salud, para lograrlo, el hospital tiene que estar bien constituido con un entorno capacitado, donde los procedimientos que acaban con el aislamiento tradicional de la madre prevalezcan.⁴

La atención humanizada del parto comprende también la inserción de procesos que permitan su seguimiento, omitiendo comportamientos ajenos que puedan representar algún tipo de peligro en la salud de las gestante y sus hijos, el abuso, la arbitrariedad e incluso la toma de decisiones de una forma violenta en el nivel obstétrico, término que engloba un apoderamiento del cuerpo de la embarazada sin su consentimiento, así como de sus procesos reproductivos por parte de los profesionales de la salud, que se traducen en un trato deshumanizado, patogenizando procesos naturales y el uso excesivo de fármacos, que trae como consecuencia una pérdida de la voluntad, autonomía y la habilidad para tomar alguna elección sobre ella misma tanto a nivel general como sexual, finalmente repercutiendo de forma negativa en los recuerdos de la vivencia de la mujer en este evento.⁵

Ante tal problemática, en Ecuador se han realizado modificaciones a favor del parto humanizado y en el marco del Proyecto Binacional Ecuador-Perú “Mejoramiento de la salud de grupos de población en situaciones de vulnerabilidad” se buscó la implementación de una estrategia en centros de salud para que se diera cumplimiento a la normativa de los Establecimientos de Salud Amigos de la Madre y el Niño (ESAMYN), la cual es una práctica innovadora y humanizada de la atención del parto, que primordialmente asegura el respeto a los derechos fundamentales de un ser humano, en el ámbito de la reproducción y la sexualidad, y cuyo objetivo es la reducción de la morbimortalidad materna e infantil, además la disminución de las complicaciones en el momento del parto y puerperio, así como costos de asistencia médica generados por estas alteraciones, esto es posible gracias a la incentivación y asistencia durante la lactancia materna, así como el apoyo a la gestante por medio de la aplicación de una atención humanizada durante el parto, dicha normativa está compuesta por cuatro elementos tales como: el componente general, atención prenatal, parto y puerperio, y por último lactancia materna.⁶

La atención humanizada del parto, se establece como la asistencia hacia la embarazada, partiendo de la observación de varios componentes que le proporcionan una experiencia lo más placentera posible para la labor de parto hasta el nacimiento. Desde una visión más pragmática, los elementos básicos para su cumplimiento y aplicación se sustentan, en la capacidad y el poder de las gestantes de tomar decisiones, además de reconocer, entender y respetar el entorno socio-cultural de la paciente; por otra parte, requiere ofrecer cualquier tipo de ayuda emocional que necesite, garantizar su privacidad y autonomía, respetar la fisiología del parto e intervenir solo lo requerido, todo ello permitiendo que las mujeres tomen decisiones informadas acerca de su cuidado, a tener un acompañamiento continuo durante el trabajo de parto y parto, con libertad de movimiento y posición durante todo el proceso, y la disminución de las episiotomías de rutina. Se requiere también facilitar la toma de líquidos y alimentos en el trabajo de parto, restringir el uso de oxitócicos y anestesia innecesaria, así como disminuir la tasa de cesáreas,⁶ aunque este proceso continúa siendo una utopía de la realidad hospitalaria de nuestro país, en los cuales se sigue realizando trabajos de partos mecanizado.⁷

2 Metodología

La presente investigación correspondió a un estudio de casos y controles. Se analizaron 388 expedientes clínicos de gestantes que cumplieron los criterios de inclusión; a 169 gestantes se realizó parto humanizado, denominados casos, y a 169 controles el tipo convencional durante el periodo 2018-2019 en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca. Se elaboró un formulario de recolección de datos, que recogió variables socio-demográficas, obstétricas, neonatales, así como el cumplimiento de la normativa ESAMYN. La información fue analizada por medio del programa SPSS versión 25, aplicándose esta-

dística descriptiva y presentando los datos consolidados en tablas personalizadas. El estudio cumplió con todos los procedimientos bioéticos para investigación en seres humanos.

3 Resultados y discusión

Tabla 1: Características socio-demográficas.

		f (338)	% (100)
Edad¹	≤ 19 años	64	18.9
	20 a 39 años	267	79.0
	≥40 años	7	2.1
Estado civil	Soltera	95	28.1
	Casada	107	31.7
	Unión libre	129	38.2
	Divorciada	7	2.1
Instrucción	Primaria	151	44.7
	Secundaria	165	48.8
	Superior	22	6.5
Residencia	Urbana	196	58.0
	Rural	142	42.0

¹ Edad: media 26,28 ± 6,8 años

La mayoría de mujeres que participaron en el estudio tuvieron rangos de edad de 20 a 39 años, seguidas de las adolescentes con un 18,9%; 4 de cada 10 madres refirieron tener estado civil unión libre, 5 de cada 10 un nivel de instrucción secundaria y 6 de cada 10 residían en áreas urbanas (tabla 1).

Tabla 2: Características obstétricas.

		f (338)	% (100)
Paridad¹	Primípara	112	33.1
	Múltipara	226	66.9
Controles prenatales²	Ninguno	3	0.9
	Insuficientes (1-4 controles)	37	10.9
	Suficientes (≥5 controles)	298	49.7
Tipo de parto	Humanizado	170	50.3
	Convencional	168	49.7

¹ Paridad: media 2,4 ± 1,3;

² Controles prenatales: media 6,8 ± 2,3 controles

En cuanto a las características obstétricas, 7 de cada 10 mujeres tuvieron más de un parto, 9 de cada 10 se realizaron ≥ 5 controles prenatales y 5 de cada 10 se sometieron a un parto humanizado según la normativa ESAMYN (tabla 2).

Tabla 3: Nivel de aplicación de normativa ESAMYN componente C.

		f (338)	% (100)
ENSAMYN	Alto	169	100
	Total	169	100

*No hubo ESAMYN con valores de bajo/medio

En el análisis de la normativa ESAMYN se identificó que el cumplimiento de esta normativa en la población de estudio fue del 100% (tabla 3).

Tabla 4: Promedio de tiempo del trabajo de parto aplicando la normativa ESAMYN versus parto convencional.

	Normativa ESAMYN	Media	Desviación Estándar
Inicio labor de parto	Si (n = 169)	11.86	7.02
	No (n = 169)	13.08	6.70
Fin de labor de parto	Si (n = 169)	12.81	6.70
	No (n = 169)	11.76	7.31

El promedio de tiempo del inicio y fin del trabajo de parto aplicando la normativa ESAMYN se observa una diferencia de aproximadamente de 1 hora con 22 minutos del inicio del parto y de 1 hora con 0 minutos con el fin del trabajo de parto convencional (tabla 4).

En este estudio no hubo diferencias en el tiempo de la labor de parto aplicando la normativa ESAMYN al comparar con la atención del parto convencional ($p > 0,05$) (tabla 5).

Todas las mujeres sometidas a la normativa ESAMYN tuvieron partos vaginales (tabla 6).

La norma de los “Establecimientos de Salud Amigos de la Madre y del Niño” (ESAMYN) implementada en el Ecuador en el año 2016, es una herramienta que tiene como objetivo optimizar la calidad de la atención materna y neonatal, fomentando un trato de manera respetuosa a nivel prenatal, el parto, posparto y lactancia materna.⁸

En este estudio se analizaron 388 expedientes clínicos de mujeres que ingresaron por labor de parto en fase activa, con una dilatación de 4 cm a 5 cm, distribuida en dos grupos, el control con gestantes sometidas a un parto convencional y el de casos, que incluyó a aquellas madres a las cuales se aplicó la normativa ESAMYN. En lo que respecta a las variables sociodemográficas, se identificó que el grupo etario con mayor frecuencia correspondió a gestantes de 20 a 35 años en un 79%. Resultados que coinciden con lo expuesto por los autores Dagnaw et al.,⁹ año 2022, con un total 369 mujeres que participaron en el estudio que tuvo como objetivo determinar el nivel de atención de la maternidad centrada en la persona, entre las madres que dieron a luz en los centros de salud de los hospitales públicos de Etiopía, concluyendo que la edad más frecuente fue de 20 a 30 años con el 95,1%. Este fenómeno podría explicarse por el hecho las mujeres adultas jóvenes son aquellas que se encuentran en un mayor

Tabla 5: Diferencia de tiempo del trabajo de parto aplicando la Normativa ESAMYN y el parto convencional.

Inicio labor de parto			
		Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales
Sig. t		0.574	-1.638
Sig. (bilateral)		0.102	0.102
Diferencia de medias		-1.22	-1.22
95 % de intervalo de confianza de la diferencia	Inferior	-2.69	-2.69
	Superior	0.24	0.24
Fin de labor de parto			
		Se asumen varianzas iguales	No se asumen varianzas iguales
Sig. t		0.480	1.355
Sig. (bilateral)		0.176	0.176
Diferencia de medias		1.054	1.054
95 % de intervalo de confianza de la diferencia	Inferior	-0.47	-0.47
	Superior	2.58	2.58

*Prueba T para muestras independientes

Tabla 6: Vía de parto según la aplicación de la Normativa ESAMYN y el parto convencional.

		ESAMYN		
		Sí	No	Total
Vía del parto	Parto vaginal	169	169	338
Total		169	169	338

auge de la etapa reproductiva, por lo que son ellas las que en su mayoría se inmiscuyen en el proceso de gestación y las atenciones recibida por parte del personal de salud durante el parto, razón por la cual tienen mayor probabilidad de exponerse a partos humanizados o en su defecto situaciones que violenten sus derechos humanos y/o reproductivos.¹⁰ El 38,2 % refirió un estado civil unión libre. Lo cual concuerda con los estudios de Yismaw et al.,¹¹ año 2022, Etiopía, quienes evaluaron el nivel de atención respetuosa durante el parto entre las madres que dieron a luz en establecimientos de salud públicos, demostrando que el estado civil de las gestantes en su mayoría correspondió a mujeres casadas o en unión de hecho. En este contexto, se especifica que

los acompañantes durante el parto, suelen ser las parejas sentimentales, siendo los que brindan apoyo físico, emocional y espiritual a las mujeres durante el trabajo de parto promoviendo el respeto por parte del personal médico a la mujer, lo cual genera un impacto positivo en la experiencia del mismo.¹² De acuerdo a la instrucción educativa el 48,8 % cursaba la secundaria. Hechos que difieren a lo expuesto por Baranowska et al.,¹³ año 2019, Polonia, quienes analizaron las experiencias de 8.378 gestantes que tuvieron partos respetuosos, donde el 78,9 % refirió un nivel educativo superior, situación que promueve a las gestantes una mayor conciencia sobre la atención que debe de presentar el personal de salud durante el parto, además hacen presentar un mayor empoderamiento y defensa de sus derechos.¹⁴ El 58 % de mujeres participantes residían en zonas urbanas. Concordantemente, Abebe et al.,¹⁵ año 2022, Etiopía, en su estudio cuyo objetivo fue evaluar la calidad de la atención obstétrica y neonatal, incluido el respeto durante la etapa del parto, observaron que el lugar habitual de residencia fue la zona urbana con el 92,4 %. En este punto conviene mencionar, que las mujeres que viven en áreas urbanas, poseen ingresos económicos más elevados en contraste con las residentes en localidades rurales, determinantes que les permiten solventar gastos de sus partos en hospitales privados, en los cuales aparentemente existe mayor empatía de los proveedores de atención médica, y desde esta perspectiva reducen la probabilidad de maltrato, abuso, falta de respeto y abandono de las mujeres durante el parto, características que les son atribuidas a hospitales públicos o gubernamentales.¹⁶ En cuanto al número de partos, se documentó que al 66,9 % de mujeres multíparas se aplicó la normativa ESAMYN. Lo cual concuerda con lo expuesto por Montoya et al.,¹⁷ año 2020, en su estudio con los registros de históricas clínicas de 401 mujeres donde se aplicaron prácticas de parto respetuosas en quince hospitales Mexicanos, identificándose que el 94 % eran multíparas. Así también, Wassihun et al.,¹⁸ año 2018, realizaron una investigación sobre la atención de maternidad compasiva y respetuosa durante el parto en 284 mujeres, determinado que 89,8 % de las gestantes fueron multíparas. Esta mayor frecuencia podría sustentarse debido a que la experiencia previa, reforzada por experiencias previas, impulsa a las pacientes a evitar un trato irrespetuoso.¹⁹ Con respecto a los controles prenatales, se identificó que el 88,2 % de las gestantes tuvieron ≥ 5 controles, categorizándose como adecuados. Igualmente los autores Ferede et al.,²⁰ año 2022, evaluaron la atención materna respetuosa entre 611 madres que dieron a luz en instituciones de salud de Etiopía, observando que el 63,4 % tuvo ≥ 5 controles prenatales. Sinérgicamente, Tarekegne et al.,²¹ año 2021, Etiopía, evaluaron el estado de la atención de maternidad centrada en la persona en 384 madres, con el objetivo de evaluar la atención respetuosa y receptiva a las preferencias, necesidades y valores individuales de las mujeres y garantizar que sus valores guíen todas las decisiones clínicas durante el parto, evidenciado que el 74,3 % de mujeres que tuvieron partos

respetuosos presentaron controles prenatales suficientes. Lo cual puede deberse a que la atención prenatal brinda a las gestantes desde el periodo prenatal hasta el puerperio, información continua sobre la preparación del parto así como también los derechos durante este periodo reproductivo, lo cual permite a las mujeres realizar un seguimiento de las acciones por parte del personal sanitario.²² En esta cohorte un 50,7 % de pacientes presentaron partos humanizados. Concordando con los estudios de Oosthuizen et al.,²³ año 2017, Sudáfrica, quienes realizaron una investigación cuyo objetivo fue determinar la atención respetuosa en las unidades obstétricas en 653 gestantes que fueron atendidas en diferentes casas de salud de esta región, indicando que el 88,5 % de mujeres tuvieron partos humanizados. Teóricamente la morbilidad y mortalidad materna, son en la mayor parte debidas a complicaciones durante el parto, las cuales pueden deberse a factores maternos propios o debido a falta de preparación por parte del personal de salud, razón por la cual se han implementado una serie de normativas en cada país para lograr establecer un mejor trato hacia la mujer, que conlleva a una mejor comunicación, confianza y atención empática durante el parto, factores que podrían reducir la frecuencia de complicaciones maternas y fetales.²⁴ En el grupo de casos, lo cual correspondió a 169 pacientes, al 100 % se cumplió con la ESAMYN. Resultados que concuerdan Oosthuizen et al.,²³ año 2017, Sudáfrica, quienes realizaron una investigación que tuvo como objetivo determinar la atención respetuosa en las unidades obstétricas en 653 gestantes utilizando una encuesta donde expuso las experiencias maternas evaluando la atención respetuosa en el parto, participación y toma de decisiones por parte del personal médico, los resultados indicaron que la aplicación del parto respetuoso a las gestantes por parte del personal se realizó en el 85,2 % de los casos. Igualmente, Bante et al.,²⁵ año 2020, Etiopía, con un total de 425 mujeres, indicaron que el 83,5 % de profesionales de la salud trataron con respeto durante el parto a la gestantes. A su vez, Abebe et al.,¹⁵ año 2022, Etiopía, realizaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar la calidad de la atención obstétrica y neonatal, incluido el respeto durante la etapa del parto, indicando que las normativas establecidas de este país para para atención materna respetuosa fue aplicada adecuadamente en un 70,8 %. Así mismo, Dagnaw et al.,²⁶ año 2020, se realizó un estudio con 310 participantes, con el objeto de identificar la atención de la maternidad centrada en la persona, la cual brinda atención respetuosa a las gestantes durante el parto, identificándose que el cumplimiento de esta normativa fue en el 82,1 %. De igual manera, Getahun et al.,²⁷ año 2022, Etiopía, realizaron una investigación para evaluar el nivel de atención centrada en la persona durante el parto, los resultados del cumplimiento de esta normativa en 254 gestantes durante el parto fue del 87,3 %. Referente al promedio de tiempo del inicio y fin del trabajo de parto aplicando la normativa ESAMYN se observó que existieron diferencias de aproximadamente de 1 hora con 22 minutos del inicio del parto y de 1 hora con 0 minutos

con el fin del trabajo de parto convencional. Resultados que concuerdan con lo expuesto por Mutabazi et al.,²⁸ año 2021, Sudáfrica, realizaron un estudio que tuvo como objetivo describir las experiencias de parto de las mujeres en hospitales en los cuales se utilizaron normativas que conllevan a un parto humanizando, determinando así que el promedio del tiempo del trabajo de parto en aquellas que tuvieron partos respetuosos fue <12 horas en el 68 %. De igual manera, Bulto et al.,²⁹ año 2020, Etiopía, realizaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar la atención materna respetuosa durante el trabajo de parto y el parto entre 567 mujeres que dieron a luz en instituciones de salud, indicando que el promedio del tiempo en aquellas que presentaron atención materna respetuosa fue <12 horas con el 73,4 %. Por su parte, Bante et al.,²⁵ año 2020, Etiopía, con un total de 425 mujeres, que tuvieron partos respetuosos, la duración del trabajo de parto fue <12 horas con el 62,6 % a diferencia de aquellas que presentaron partos convencionales en las cuales la duración del trabajo de parto fue \geq 12 horas con el 37,4 %. Además, Amare et al.,³⁰ año 2022, indicaron que de un total de 776 mujeres que dieron a luz, el tiempo total del parto fue <12 horas en un 64,7 %. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de las recomendaciones para un parto humanizado es explicar a las gestantes que la “etapa latente del parto varía de una mujer a otra, aunque la fase activa, la cual implica una dilatación cervical $>$ 5 cm, de manera general no dura un tiempo $>$ 12 horas en primíparas y $>$ 10 horas en múltiparas”, razón por la cual podría explicarse que los resultados obtenidos en esta investigación indicaron que no existieron diferencias en el tiempo de la labor de parto aplicando la normativa ESAMYN al comparar con la atención del parto convencional.³¹ Finalmente, se encontró que todas las gestantes a las que se aplicó la normativa ESAMYN tuvieron partos vaginales. Resultados que coinciden con los estudios de Ferede et al.,²⁰ año 2022, autores que valoraron la atención materna respetuosa entre 611 madres que dieron a luz en instituciones de salud de Etiopía, indicando que de aquellas mujeres que presentaron partos respetuosos el 90,8 % tuvieron partos vaginales. Igualmente Bulto et al.,²⁹ año 2020, Etiopía, realizaron un estudio en 567 mujeres cuyo objetivo fue evaluar la atención materna respetuosa durante el trabajo de parto y el parto, determinado que aquellas que tuvieron partos humanizados la forma de presentación del parto fue vaginal con un 87,8 %. Así también Mingude et al.,³² año 2021, obtuvieron que de 319 mujeres a las que se les practico parto respetuoso en el 51,7 % de gestantes la vía del parto fue la vaginal. De igual manera, Mengistie et al.,³³ año 2022, realizaron un análisis en 451 mujeres evaluando el estado de la atención materna respetuosa, indicando que de las mujeres que presentaron este tipo de atención el 53,2 % tuvieron partos vaginales. Filha et al.,³⁴ año 2022, Brasil, se realizó un estudio con 937 gestantes en las cuales se aplicó el Proyecto Parto Adecuado implementado por este país, el cual tiene como objetivo el mejoramiento de la calidad de la atención al

parto, demostraron que en las mujeres que tuvieron partos humanizados, la principal vía de nacimiento fue la vaginal con el 72,2%. Teóricamente la educación prenatal a las gestantes es importante ya que se encontraran preparadas y con actitudes positivas hacia el parto vaginal conociendo las ventajas de este método así como también las complicaciones que conlleva una cesarea, la alta frecuencia de los partos vaginales obtenidos en el estudio podrían deberse a que las gestantes tuvieron partos respetuosos y por ende experiencias positivas durante el parto en embarazos anteriores.³⁵ Entre las limitaciones identificadas en la presente investigación, destaca la gran dificultad en la búsqueda de bibliografía de estudios similares en el territorio ecuatoriano, pues la normativa ESAMYN, rige a nivel únicamente de nuestro país, por lo cual no existieron estudios similares que pueden corroborar los resultados obtenidos. El estudio propuesto tiene implicaciones en el ámbito de salud pública, principalmente en el área de gineco-obstétrica, ya que la normativa ESAMYN permite a las mujeres tener un parto humanizado guiado por los profesionales de salud, dejando experiencias positivas en las mismas que podrían conllevar a una mejor resolución de partos y una reducción en sus complicaciones, sin embargo, es de vital importancia que el personal de salud sea capacitado constantemente para que se pueda aplicar de manera correcta esta normativa.

4 Conclusiones

Hubo un alto nivel de aplicación de la normativa ESAMYN; se observó una diferencia de aproximadamente de 1 hora con 22 minutos del inicio del parto y de 1 hora con 0 minutos aplicando la normativa ESAMYN, al comparar con la atención del parto convencional; la totalidad de las gestantes a las que se aplicó la normativa tuvieron partos vaginales.

5 Agradecimiento

Agradecemos de manera especial a las mujeres que contribuyeron con el desarrollo de esta investigación.

6 Fuente de Financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

7 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros o de otro tipo.

8 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con todas las autorizaciones éticas correspondientes por parte del Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca.

Referencias Bibliográficas

1. Taghizadeh Z, Ebadi A, Dehghani M, Gharacheh M, Yaddollahi P. A time for psycho-spiritual transcendence: The experiences of Iranian women of pain during childbirth. *Women and Birth*. 2017 dec;30(6):491-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871519217301907>.
2. Leister N, Riesco MLG. Childbirth care: the oral history of women who gave birth from the 1940s to 1980s. *Texto Contexto - Enfermagem*. 2013;22(1):166-74. Available from: <https://www.scielo.br/j/tce/a/j3x6K34kgCjtKcfxj36W8Cz/abstract/?lang=en>.
3. Barbosa LdC, Fabbro MRC, Machado GPdR. Violência obstétrica: revisão integrativa de pesquisas qualitativas. *Avances en Enfermería*. 2017 may;35(2):188-205. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/avenferm/article/view/59637>.
4. Mirchel C. Proyecto binacional Ecuador-Perú. 2017. Available from: https://www.paho.org/sites/default/files/noticias-proyecto-binacional-ecuador-peru_0.pdf.
5. Medeiros LNMSN, Knackfuss AP, Rosado FR. Humanization of labor and birth program: institutional aspects in the quality of assistance. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2017 aug;11(8):3290-4. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/index.php/revistaenfermagem/article/view/110195>.
6. Espinosa Chavarrea TM, Ordóñez Cevallos AP. Evaluación de la calidad de atención del parto vaginal según la percepción de las pacientes atendidas en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo comprendido entre 01 julio 2016 al 31 julio 2016. *PUCE*. 2016;11. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/13893>.
7. Mitteroecker P, Windhager S, Pavlicev M. Cliff-edge model predicts intergenerational predisposition to dystocia and Caesarean delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017 oct;114(44):11669-72. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1712203114>.
8. Quizanga Maldonado CJ, Panchi Candonga HS. Cumplimiento del componente lactancia materna de la normativa sanitaria establecimientos de salud como amigos de la madre y del niño-esamyn relacionado a una lactancia materna exitosa en el hospital general laticunga. *Universidad Técnica de Ambato*. 2019;11. Available from: [//repositorio.uta.edu.ec:8443/jspui/handle/123456789/30424](http://repositorio.uta.edu.ec:8443/jspui/handle/123456789/30424).
9. Dagnaw FT, Kehali KY, Agago TA, Hailemeskel HS. Person-centered Maternity Care Among Mothers Who Gave Birth in South Wollo Zone Public Hospitals, Northeastern Ethiopia: A Mixed-method Study. *Health services insights*. 2022;15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211716/>.
10. Zitha E, Mokgatle MM. Women's Views of and Responses to Maternity Services Rendered during Labor and Childbirth in Maternity Units in a Semi-Rural District in South Africa. *International journal of environmental re-*

- search and public health. 2020 jul;17(14):1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668762/>.
11. Yismaw WS, Teklu TS, Panduragman HP. Respectful maternity care during facility-based child birth and associated factors in public health facilities of Ilu AbaBor zone, Southwest Ethiopia. *Reproductive health*. 2022 dec;19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459182/>.
 12. Da-Silva-Carvalho I, Santana-Brito R. Formas de violencia obstétrica experimentada por madres que tuvieron un parto normal. *Enfermería Global*. 2017 jul;16(47):71-97. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412017000300071&lng=es&nrm=iso&tlng=eshttp://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1695-61412017000300071&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
 13. Baranowska B, Doroszevska A, Kubicka-Kraszyńska U, Pietrusiewicz J, Adamska-Sala I, Kajdy A, et al. Is there respectful maternity care in Poland? Women's views about care during labor and birth. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019 dec;19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870323/>.
 14. Hulsbergen M, van der Kwaak A. The influence of quality and respectful care on the uptake of skilled birth attendance in Tanzania. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020 dec;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176709/>.
 15. Abebe AH, Mmusi-Phetoe R. Respectful maternity care in health centers of Addis Ababa city: a mixed method study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2022 dec;22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289526/>.
 16. Gurung R, Ruysen H, Sunny AK, Day LT, Penn-Kekana L, Målqvist M, et al. Respectful maternal and newborn care: measurement in one EN-BIRTH study hospital in Nepal. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021 mar;21(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765971/>.
 17. Montoya A, Fritz J, Labora A, Rodriguez M, Walker D, Treviño-Siller S, et al. Respectful and evidence-based birth care in Mexico (or lack thereof): An observational study. *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives*. 2020 nov;33(6):574-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111555/>.
 18. Wassihun B, Zeleke S. Compassionate and respectful maternity care during facility based child birth and women's intent to use maternity service in Bahir Dar, Ethiopia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018 jul;18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29986659/>.
 19. Vedam S, Stoll K, Taiwo TK, Rubashkin N, Cheyney M, Strauss N, et al. The Giving Voice to Mothers study: 29. inequity and mistreatment during pregnancy and childbirth in the United States. *Reproductive health*. 2019 jun;16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182118/>.
 20. Ferede WY, Gudayu TW, Gessesse DN, Erega BB. Respectful maternity care and associated factors among mothers who gave birth at public health institutions in South Gondar Zone, Northwest Ethiopia 2021. *Women's health (London, England)*. 2022;18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35916397/>.
 21. Tarekegne AA, Giru BW, Mekonnen B. Person-centered maternity care during childbirth and associated factors at selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia, 2021: a cross-sectional study. *Reproductive health*. 2022 dec;19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36195884/>.
 22. Umar N, Quaife M, Exley J, Shuaibu A, Hill Z, Marchant T. Toward improving respectful maternity care: a discrete choice experiment with rural women in northeast Nigeria. *BMJ global health*. 2020 mar;5(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201626/>.
 23. Oosthuizen SJ, Bergh AM, Pattinson RC, Grimbeek J. It does matter where you come from: mothers' experiences of childbirth in midwife obstetric units, Tshwane, South Africa. *Reproductive health*. 2017 nov;14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145897/>.
 24. Habte A, Tamene A, Woldeyohannes D, Endale F, Bogale B, Gizachew A. The prevalence of respectful maternity care during childbirth and its determinants in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2022 nov;17(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417397/>.
 25. Bante A, Teji K, Seyoum B, Mersha A. Respectful maternity care and associated factors among women who delivered at Harar hospitals, eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020 feb;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041564/>.
 26. Dagnaw FT, Tiruneh SA, Azanaw MM, Desale AT, Engdaw MT. Determinants of person-centered maternity care at the selected health facilities of Dessie town, Northeastern, Ethiopia: community-based cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020 sep;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912244/>.
 27. Getahun SA, Muluneh AA, Seneshaw WW, Workie SG, Kassa ZY. Person-centered care during childbirth and associated factors among mothers who gave birth at health facilities in Hawassa city administration Sidama Region, Southern Ethiopia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2022 dec;22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35869484/>.
 28. Mutabazi UP, Brysiewicz P. Descriptive survey of women's childbirth experiences in two state hospitals in KwaZulu-Natal. *Curationis*. 2021;44(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970005/>.
 29. Bulto GA, Demissie DB, Tulu AS. Respectful maternity care during labor and childbirth and associated factors among women who gave birth at health institutions in the West Shewa zone, Oromia region, Central Ethiopia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020 aug;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746788/>.

30. Amare NS, Mekuriyaw AM, Tesema GW, Ambaw YL. Proportion and associated factors of respectful maternity care during childbirth in North Showa zone public health institutions, North Showa, Ethiopia: An institutional-based cross-sectional study. *Frontiers in public health*. 2022 jul;10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35968449/>.
31. OMS. Parto humanizado: recomendaciones de la OMS - Andrómaco;. Available from: <https://www.andromaco.com/publicaciones/revista-conexion/articulo/134-recomendaciones-de-la-oms-para-un-parto-humanizado>.
32. Mingude AB, Dejene TM, Habtegiorgis SD, Sahle F. Magnitude and associated factors of respectful maternity care in Tirunesh Beijing Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2021. *SAGE open medicine*. 2022;10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36419864/>.
33. Mengistie T, Mulatu T, Alemayehu A, Yadeta TA, Dheresa M. Respectful maternity care among women who gave birth at public hospitals in Hadiya Zone, Southern Ethiopia. *Frontiers in public health*. 2022 sep;10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36238243/>.
34. Filha MMT, Leite TH, Baldisserotto ML, Esteves-Pereira AP, do Carmo Leal M. Quality improvement of childbirth care (Adequate Birth Project) and the assessment of women's birth experience in Brazil: a structural equation modelling of a cross-sectional research. *Reproductive health*. 2022 dec;20(Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36522792/>.
35. Mirghafourvand M, Meedya S, Mohammadi E, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Jafarabadi MA, Ghanbari-Homaie S. Iranian women's perception on the determinants of birth experience: a qualitative study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2022 dec;22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36199065/>.



Glaucoma pseudoexfoliativo. Reporte de un caso.

Pseudoexfoliative glaucoma. A case report.

Quezada Niveló, María Paula^{1*}, Niveló Guaraca, Fidel Antonio², Cervantes Anaya, Luis Alberto³

^{1,3} Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

² “Centro Oftalmológico Clínica del día Dr. Fidel Niveló”, Cuenca – Ecuador

*paula.quezada@est.ucacue.edu.ec



Recibido: 28 de noviembre de 2023

Aceptado: 20 de diciembre de 2023

Resumen

El glaucoma pseudoexfoliativo (GP) se define como una neuropatía óptica crónica progresiva que presenta material fibrilar grisáceo en el segmento anterior del ojo. El cuadro clínico varía desde presentar presión intraocular elevadas (PIO) por el bloqueo del humor acuoso, cataratas, pérdida del campo visual, daño del nervio óptico, hasta una facodonesis. El GP puede ser de origen genético, ambiental o dietético. Caso clínico: Paciente masculino, 69 años con antecedente de Hipertensión e hipercolesterolemia y como antecedente quirúrgico de cataratas en ambos ojos; en el examen físico se evidenció material pseudoexfoliativo en lentes intraoculares y en borde pupilar con presión en ojo derecho (OD) de 25mmHg y en ojo izquierdo (OI) de 26 mmHg, además de exámenes complementarios como: estudio de campo visual, fotografía del nervio óptico y tomografía de coherencia óptica (OCT) corroboran el diagnóstico, siendo de gran utilidad en el tratamiento adecuado que se le indicó al paciente. Finalmente, el manejo fue farmacológico y quirúrgico realizando una trabeculectomía selectiva láser (SLT) en ambos ojos, con energía de 1M mJ, para facilitar el drenaje del humor acuoso y por tanto disminuir la PIO. Después de 3 meses de realizado el SLT y la terapia con triple combinación hipotensora de medicamentos antiglaucomatosos, se obtienen los siguientes resultados de tonometría: OD: 12 mmHg OI: 11 mmHg, con un resultado terapéutico favorable. El paciente refiere menos síntomas, conformidad y buena adherencia terapéutica. La SLT, debe ser tenida en cuenta como una alternativa terapéutica.

Palabras clave: glaucoma pseudoexfoliativo, Presión Intraocular, tomografía de coherencia óptica, Trabeculoplastia Selectiva Láser, caso clínico. .

Abstract

Pseudoexfoliative glaucoma (GP) is a chronic progressive optic neuropathy by the presence of grayish fibrillar material in the anterior segment of the eye. The clinical picture varies and may include elevated intraocular pressure (IOP) due to aqueous humor blockage, cataract, visual field loss, optic nerve damage and phacodonesis. The GP can have genetic, environmental, or dietary origins. Case report: Male patient, 69 years old, has a history of hypertension and hypercholesterolemia, and has undergone cataract surgery in both eyes. GP was made based on the patient's physical examination, which revealed the presence of pseudoexfoliative material in intraocular lenses and the pupillary border. The Intraocular Pressure (IOP) in the right eye was measured at 25 mmHg and 26 mmHg in the left eye. Complementary examinations, such as visual field study, optic nerve photography, and optical coherence tomography (OCT), confirmed the diagnosis. Finally, the treatment involved pharmacological and surgical interventions. A Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) was performed in both eyes, using 1M mJ energy, to facilitate the drainage of the aqueous humor, and, therefore, reduce the IOP. After three months of SLT and therapy with a triple hypotensive combination, the patient's tonometry results were as follows: Right Eye: 12 mmHg, Left Eye: 11 mmHg. These results indicate a favorable therapeutic. The patient has reported fewer symptoms and shown compliance and promising therapeutic adherence. SLT should be considered as a therapeutic alternative.

Key words: pseudoexfoliative glaucoma, Intraocular Pressure, optical coherence tomography, Selective Laser Trabeculoplasty, clinical case. .

1 Introducción

El síndrome pseudoexfoliativo es una enfermedad de origen sistémico. Es un desorden generalizado de la matriz extracelular en la cual se produce un depósito de materia

fibrilar de color blanco grisáceo en tejidos, tanto a nivel intraocular como extraocular(1,2). El depósito de este material que se encuentra en el segmento anterior del ojo. El factor de riesgo de mayor relevancia es la edad, viéndose

una mayor prevalencia a partir de la sexta década de la vida con un aumento de un 0,3 a 30

La fisiopatología no se encuentra definida en su totalidad, sin embargo, la teoría más aceptada corresponde a las variantes genéticas están asociadas al gen de la lisil oxidasa like (LOXL1) en el cromosoma 15q24; la alteración de la enzima conlleva una alteración en el metabolismo de la matriz extracelular y genera una acumulación de componentes elásticos, lo cual provoca lesiones y afecta a la correcta salida del humor acuoso. Otra explicación se basa en factores ambientales (la radiación solar y el cambio de temperatura baja por efecto de la latitud) y dietéticos, la baja ingesta de folato (naranja, hígado, atún, salmón, entre otros). Los principales mecanismos del glaucoma en el PXS son el bloqueo de la malla trabecular por materiales de exfoliación exógenos y endógenos y la disfunción de la malla trabecular. En el glaucoma pseudoexfoliativo, vale la pena subrayar la estrecha relación que se suele presentar entre la catarata y el SPEX, debido a que el síndrome pseudoexfoliativo provoca cambios en la composición de humor acuoso, provocando cambios en el metabolismo del cristalino, lo cual genera la formación de catarata (5,6).

Esta patología es de carácter asintomático, su forma de presentación es la elevación de la presión intraocular, esto se debe al bloqueo de la malla trabecular por materiales de exfoliación exógenos y endógenos provocando el deterioro del drenaje del humor acuoso. La forma más grave de la enfermedad es la migración del pigmento del iris con el cristalino. Existe una serie de manifestaciones clínicas intraoculares como, cataratas, facodonesis, dislocación del cristalino, ruptura de la barrera hematoacuosa, sinequias posteriores, línea de Sampaolesi, entre los más destacados(7,8).

El método de diagnóstico se realiza mediante una historia clínica, examen oftalmológico completo y exámenes imagenológicos. El OCT nos permite identificar la afectación del nervio óptico, el estudio de campo visual es un examen que nos ayuda a definir las lesiones campimetrías del glaucoma, finalmente, la fotografía del nervio óptico nos indica el grado de afectación del mismo; estos estudios ayudan al médico a un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

En la actualidad la SLT por tiene por objetivo disminuir la PIO cuando existe un rechazo a los medicamentos. La cirugía tiene buenos resultados mejorando su estilo de vida. La principal complicación del procedimiento es la inflamación postquirúrgica. Además, se puede asociar a complicaciones menos frecuentes como: edema corneal, subluxación del LIO, sinequias, entre otras(9,10).

2 Metodología

Paciente masculino de 69 años acude a consulta por “disminución progresiva de su campo de visión” en ambos ojos desde hace 1 año. Acompañado de cefalea al esfuerzo visual, visión de halos de colores en la noche y sensación de cuerpo extraño en ambos ojos. Refiere antecedentes de

importancia de HTA e hipercolesterolemia hace 5 años y quirúrgicos cirugía de cataratas hace 5 años en ambos ojos. Al examen físico oftalmológico, se presencia material pseudoexfoliativo en lentes intraoculares y en borde pupilar, además presenta una agudeza visual sin corrección en OD: 20/40 y OI: 20/60; tonometría OD: 25 mmHg OI: 26 mmHg, pigmentación 3 según la línea de Sampaolesi. Se realiza fondo de ojo pudiéndose observar en ojo derecho la presencia de excavación papilar de 0.8, con visualización de la lámina cribosa, rechazo nasal de los vasos y presencia de vasos satélites, con zonas de atrofia alfa peripapilar (imagen 1).



Fig. 1: Fotografía de fondo de ojo de ojo derecho. Presencia de excavación papilar de 0.8, con cribosa positivo, rechazo nasal de los vasos y presencia de vasos satélites, con zonas de atrofia alfa peripapilar.

El fondo de ojo de ojo izquierdo la presencia de excavación papilar de 0.9, con visualización de la lámina cribosa, rechazo nasal de los vasos, aspecto pálido del disco, con vasos satélites y zonas de atrofia peripapilar alfa (imagen 2).

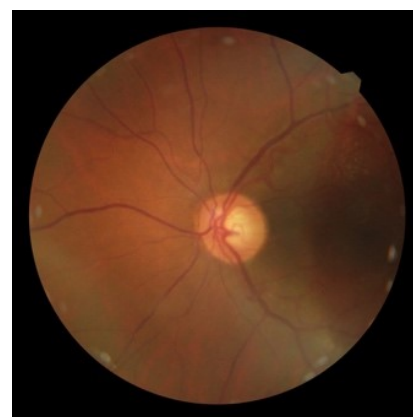


Fig. 2: Fotografía de fondo de ojo de ojo izquierdo. Presencia de excavación papilar de 0.9, con cribosa positivo, rechazo nasal de los vasos, aspecto pálido del disco, con vasos satélites y zonas de atrofia peripapilar alfa.

En la OCT del nervio óptico y fibras se pudo apreciar una disminución de células ganglionares de la mácula en ojo derecho (imagen 3).

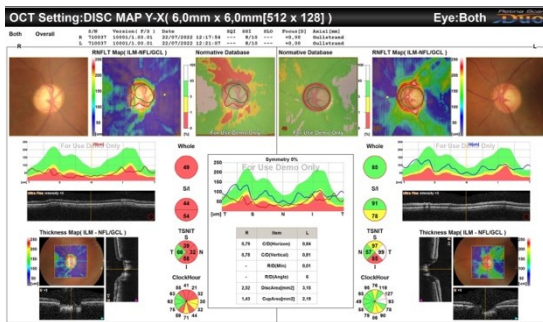


Fig. 3: Se observa disminución de células ganglionares de la mácula en ojo derecho. Ojo izquierdo dentro de parámetros normales..

En el estudio de campo visual en OI se observa esbozo de escalón nasal (imagen 4) y en OD se observa disminución concéntrica del campo visual que respeta el área de fijación central en análisis (imagen 5). Después de este hallazgo se colocó tratamiento tópico con triple combinación de medicamentos antiglaucomatosos Brimonidina 0,2 %, Timolol 0,5 % más Dorzolamida 2 %, (colirio) 1 gota cada 12 horas en ambos ojos. Además, se realizó Trabeculoplastia Selectiva Láser (SLT) en ambos ojos, con energía de 1 mJ, 100 spot en ambos ojos, 360 grados. Se realiza seguimiento del paciente cada 3 meses para tomas de presión intraocular las cuales estuvieron siempre dentro de parámetros normales.

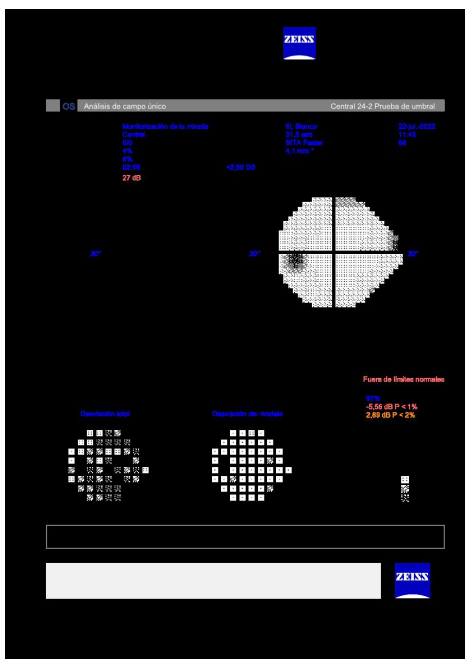


Fig. 4: Campo visual ojo izquierdo. Se observa esbozo de escalón nasal. Buena confiabilidad.

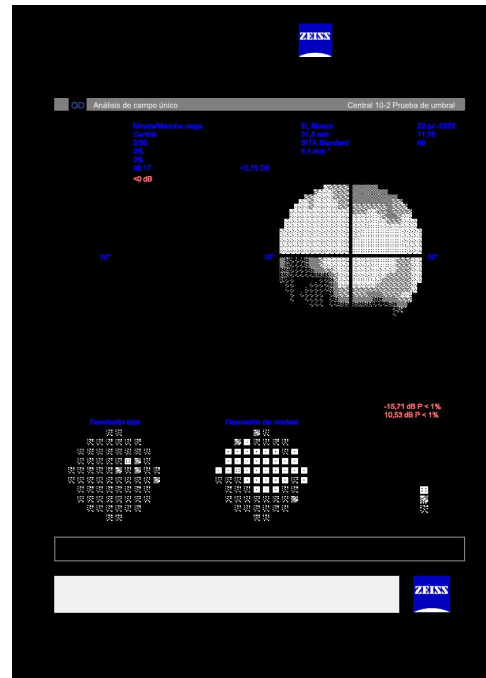


Fig. 5: Campo visual ojo derecho. Se observa disminución concéntrica del campo visual, a predominio inferior que respeta el área de fijación central. Buena confiabilidad.

3 Resultados y discusión

La trabeculoplastia láser selectiva está indicada en pacientes que demuestran presiones intraoculares elevadas por encima de 22mmHg en 24 horas, defectos en el campo visual, en glaucoma primario de ángulo abierto y en glaucoma pseudoexfoliativo(11,12). El procedimiento con SLT en pacientes con XFG es considerado un tratamiento no invasivo de primera línea puesto que los colirios oftálmicos muestran una gran resistencia, realizar el procedimiento tiene un beneficio debido a que la energía se aplica a la malla trabecular el mismo que contiene acúmulo de material exfoliativo cubriendo a 360 grados con una fuerza de 0.4 – 1 mJ provocando la salida del humor acuoso y reduciendo la PIO, su efecto adverso es mínimo a diferencia de los colirios oftálmicos que provoca elevaciones repentinas de la PIO, sin embargo puede producir inflamación o elevación de la PIO y dolor en la primera hora del postoperatorio, aunque la mayor parte es de característica leve y se trata mediante colirios oftálmicos del glaucoma(13–15).

Puesto que el paciente muestra en ambos ojos presiones intraoculares elevadas ojos, disminución de agudeza visual y defectos en el campo visual con alteraciones de células ganglionares de la mácula en ojo derecho mostradas en la OCT con indicación de trabeculoplastia láser selectiva inmediata en ambos ojos con seguimiento cada 3 meses. Esta técnica puede prevenir el daño adicional del nervio óptico.

4 Conclusiones

Aunque el glaucoma pseudoexfoliativo es irreversible, el daño glaucomatoso se puede detener o retrasar con la detección temprana y el tratamiento adecuado. En la actualidad, el único medio de tratamiento probado es la reducción de la PIO con medicamentos, tratamiento con láser. Los médicos pueden desempeñar un papel importante en la detección temprana del glaucoma mediante la toma de la PIO, técnicas de imagen como la aplicación de una fotografía de fondo de ojo, OCT y campo visual. A su vez es importante educar y concientizar a los pacientes sobre la patología junto con el cumplimiento de la medicación y el seguimiento que conlleva el mismo.

5 Fuente de Financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

6 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros o de otro tipo.

7 Consentimiento Informado

El presente caso clínico no implica riesgo para el paciente ni sus familiares. Luego del consentimiento informado para poder salvaguardar la confidencialidad de la paciente, no serán incluidos en la publicación sus datos personales, así mismo, las imágenes presentadas no se indicará el nombre en ninguna parte del proceso.

Referencias Bibliográficas

1. Spinel Peñuela JE, Del Pilar M, Md A. Spinel-Síndrome PSX en Guatemala Pseudoexfoliation syndrome at the clinic of glaucoma of the national unit of ophthalmology. Guatemala city. Cross-sectional study I N F O R M A C I Ó N A R T Í C U L O. Vol. 51. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-911877>
2. Nobl M, Mackert M. Síndrome de pseudoexfoliación y glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019;236(9):1139–55. Disponible en: <https://epub.ub.uni-muenchen.de/79251/>
3. Velázquez Pinillos NM, Pérez Marrero MJ, Rodríguez López EI, Tirado Garcés CM. Pseudoexfoliación ocular: un signo de alerta temprana de enfermedades sistémicas. *Rev Cuba Oftalmol.* 2020. Disponible en <https://orcid.org/0000-0002-4853-9107>
4. Sánchez Acosta L, Rodríguez Suárez B, Méndez Duque de Estrada AM, Cárdenas Chacón D, Nafeh Mengua MI. Caracterización clínica y epidemiológica del síndrome pseudoexfoliativo. *Rev Cuba Oftalmol.* 2020.
5. Bourouki E, Oikonomou E, Moschos M, Siasos G, Siasou G, Gouliopoulos N, et al. Pseudoexfoliative glaucoma, endothelial dysfunction, and arterial stiffness: The role of circulating apoptotic endothelial microparticles. *J Glaucoma.* 2019;28(8):749–55.
6. Łukasik U, Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Kustra A, Milanowski P, Żarnowski T. Clinical features of pseudoexfoliative glaucoma in treated polish patients. *Clinical Ophthalmology.* 2020;14:1373–81.
7. Yaz YA, Yıldırim N, Yaz Y, Tekin N, İnal M, Şahin FM. Role of oxidative stress in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Turk J Ophthalmol.* 2019;49(2):61–7.
8. Tekcan H, Alpogan O, Imamoglu S. Pseudoexfoliation Glaucoma as a Predictor of Refractive Surprise After Uneventful Cataract Surgery. *J Glaucoma [Internet].* 2023;32(4):272–9. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/IJG.0000000000002187>
9. Pantaloni A, Feraru C, Tarcoveanu F, Chiselita D. Success of primary trabeculectomy in advanced open angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology.* 2021;15:2219–29.
10. Journal O, Lopes AS, Fernando J, Vaz T, Henriques S, Lisboa M, et al. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Outcomes of Trabeculectomy With and Without Mitomycin C in Pseudoexfoliative Glaucoma Compared With Mitomycin C in Primary Open Angle Glaucoma. Vol. 8, *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019.
11. Hutnik C, Crichton A, Ford B, Nicolela M, Shuba L, Birt C, et al. Selective Laser Trabeculoplasty versus Argon Laser Trabeculoplasty in Glaucoma Patients Treated Previously with 360° Selective Laser Trabeculoplasty: A Randomized, Single-Blind, Equivalence Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2019;126(2):223–32.
12. Chen G, Li J, Lv H, Wang S, Zuo J, Zhu L. Mesoporous coxsni(1 - x)o2 as an efficient oxygen evolution catalyst support for spe water electrolyzer. *R Soc Open Sci.* 2019;6(4).
13. Tran E, Sanvicente C, Hark LA, Myers JS, Zhang Q, Shiuuey EJ, et al. Educational intervention to adopt selective laser trabeculoplasty as first-line glaucoma treatment: Randomized controlled trial: Educational intervention on selective laser trabeculoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(3):1538–46.
14. Ilveskoski L, Taipale C, Tuuminen R. Selective laser trabeculoplasty in exfoliative glaucoma eyes with prior argon laser trabeculoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(1):58–64.
15. Tawfique K, Khademi P, Quérat L, Khadamy J, Chen E. Comparison between 90-degree and 360-degree selective laser trabeculoplasty (SLT): A 2-year follow-up. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):427–9.



MANEJO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: ¿CUÁL ES MEJOR?

PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: WHICH IS BETTER?

Rodríguez Cordero, Vilma Khaterine^{1*}, Aspiazu Hinostroza, Karla Alexandra², Prieto Fuenmayor, Carem Francelys³, Ortiz Benavides, Rina Elizabeth⁴
^{1,2,3,4} Catholic University of Cuenca. Cuenca-Ecuador
rortiz@ucacue.edu.ec



Recibido: 28 de noviembre de 2023

Aceptado: 20 de diciembre de 2023

Resumen

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una afección hepática crónica que afecta a una gran parte de la población adulta a nivel mundial. Se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado y está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus (DM). El proceso fisiopatológico subyacente es complejo, debido a la interposición de diferentes factores y a la participación de múltiples sistemas. De ahí que, aun no exista un tratamiento estandarizado para su abordaje, sin embargo, si se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas. El enfoque de tratamiento de la EHGNA es multimodal e incluye intervenciones dietéticas, ejercicio físico, y abordaje no farmacológico. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál de todas estas estrategias resulta la mejor opción para estos pacientes. La presente revisión narrativa tiene como propósito evaluar comparativamente el manejo farmacológico y no farmacológico de la EHGNA en el adulto.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, evidencia clínica, terapéutica.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver condition that affects a large part of the adult population worldwide. It is characterized by fat accumulation in the liver and is closely related to metabolic syndrome (MetS) and diabetes mellitus (DM). The underlying pathophysiological process is complex, due to the interplay of different factors and the involvement of multiple systems. Hence, there is still no standardized treatment for its approach, however, different therapeutic strategies have been proposed. The treatment approach for NASH is multimodal and includes dietary interventions, physical exercise, and non-pharmacological approaches. However, it is not known exactly which of these strategies is the best option for these patients. The present narrative review aims to comparatively evaluate pharmacologic and nonpharmacologic therapy in the treatment of NAFLD in adults.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, clinical evidence, therapeutics. .

1 Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha convertido en una de las afecciones hepáticas crónicas más predominante durante las últimas décadas, afectando cerca del 32% de la población adulta a nivel mundial (1). Se trata de una patología que registra una incidencia global de 46,9 casos por 1000 personas-año,

caracterizándose por ser hasta dos veces más frecuente en hombre que en mujeres, y por ser la principal causa de muerte relacionada con el hígado con mayor incremento en todo el mundo (1,2). Evidencia reciente ha demostrado la relación bidireccional entre esta hepatopatía y otras enfermedades crónicas no transmisibles como el síndrome metabólico (SM) o la diabetes mellitus (DM) (3), lo que

sumado al vínculo emergente entre la EHGNA y la enfermedad hepática terminal, el cáncer hepático primario o los trasplantes hepáticos (4), hacen de esta condición crónica, la principal causa de morbimortalidad hepática con mayor impacto en salud pública, debido a la importante carga económica que supone para los sistemas de salud (1). A pesar de lo anteriormente expuesto, aún no existen suficientes iniciativas ni políticas de salud integrales dirigidas a combatir la EHGNA, aunque las investigaciones en esta área sí se han comenzado a orientar hacia la comprensión del proceso fisiopatológico subyacente, así como a la búsqueda de las mejores estrategias terapéuticas para su abordaje. En este contexto, el tratamiento de la EHGNA se encuentra en un período de intensa investigación y descubrimiento, proponiéndose desde intervenciones en el estilo de vida hasta el desarrollo de fármacos novedosos enfocados en la regulación del metabolismo. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál de todas estas estrategias resulta la mejor opción para estos pacientes. Así, la presente revisión narrativa tiene como propósito evaluar comparativamente el manejo farmacológico y no farmacológico de la EHGNA en el adulto.

2 Metodología

La EHGNA se define como una afección crónica caracterizada por la acumulación de lípidos en forma de esteatosis macrovesicular en al menos un 5 % de las células hepáticas, en ausencia de una causa secundaria específica identificable, como la presencia de alguna enfermedad hepática crónica o el consumo excesivo de alcohol (≥ 30 g al día para los hombres y ≥ 20 g al día para las mujeres) (5). No obstante, la EHGNA si se trata de una entidad frecuentemente asociada con factores de riesgo metabólicos como la obesidad, la DM y el SM (6). El término de EHGNA abarca un amplio espectro de hallazgos clínico-patológicos que varía desde el hígado graso no alcohólico (HGNA) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cual puede evolucionar a fibrosis avanzada o cirrosis (4). Así, el HGNA se caracteriza solo por la presencia de esteatosis, sin inflamación ni abombamiento de los hepatocitos, por lo que representa la forma más leve de la EHGNA. En contraste, la EHNA si se distingue por la presencia de inflamación e injuria de las células hepáticas, además de esteatosis hepática (7).

2.1 Manifestaciones clínicas

Generalmente, la mayoría de los individuos con EHGNA suelen ser asintomáticos durante el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, algunos de ellos pueden llegar a manifestar cansancio y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, acompañado de algunos signos inespecíficos como la hepatomegalia, o manifestaciones propias de trastornos metabólicos como la acantosis nigricans o lipomatosis. En fases más avanzadas de la enfermedad, se pueden presentar manifestaciones de enfermedad hepática terminal, incluyendo esplenomegalia (8). Ahora

bien, mientras que las manifestaciones extrahepáticas y las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EHGNA, respectivamente, en un subgrupo de sujetos se ha identificado el desarrollo de complicaciones crónicas propias de la enfermedad hepática, registrándose entre un 4-8 % de fallecimientos por complicaciones de cirrosis y un 1-5 % de muertes por carcinoma hepatocelular (9). Así mismo, se ha evidenciado que los factores causantes y la progresión de la EHGNA puede variar de un paciente a otro, siendo igualmente heterogénea la respuesta al tratamiento. Para determinar la gravedad de la enfermedad hepática y ofrecer información pronóstica, se necesita información sobre la actividad de la enfermedad y, en particular, sobre la extensión de la fibrosis hepática (10).

2.2 Patogénesis

La fisiopatología subyacente a la EHGNA es un fenómeno complejo y multisistémico que se caracteriza por la acumulación ectópica de lípidos que termina en el desarrollo de esteatosis hepática. Esta se produce como consecuencia de una síntesis excesiva de triglicéridos (TG) en los hepatocitos (11) (Figura 1). La mayor parte del sustrato disponible para esta síntesis lipídica proviene del tejido adiposo blanco, de la lipogénesis de novo (LDN) y de la ingesta de una dieta rica en grasa y carbohidratos (12). Así, la LDN se trata de una ruta metabólica que fomenta la acumulación de lípidos, asociándose estrechamente con la resistencia a la insulina (RI) (13).

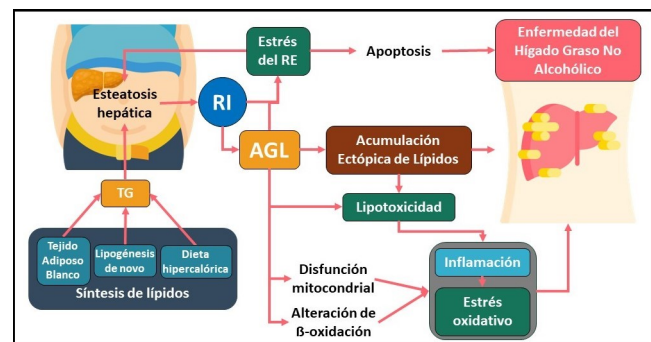


Fig. 1: Proceso fisiopatológico de la EHGNA. La patogénesis de la EHGNA se caracteriza por la acumulación ectópica de lípidos, inducida por la liberación de ácidos grasos libres en el hígado. El estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático y la Lipotoxicidad, son factores intervinientes en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Para mayor detalle, ver explicación en el texto. AGL: ácidos grasos libres; RE: retículo endoplasmático. RI: resistencia a la insulina; TG: triglicéridos.

La RI es un estado premórbido que promueve la liberación de ácidos grasos libres (AGL), los cuales son almacenados en el hígado como TG, formando depósitos ectópicos de grasa e induciendo así el desarrollo de la

EHGNA (12). Ahora bien, el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático (RE) y la lipotoxicidad, también son procesos interconectados que contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad. El aumento de los AGL en el hígado, conduce a una alteración de la β -oxidación y a una disfunción mitocondrial, lo que resulta en un aumento de la inflamación y estrés oxidativo (14). De manera similar, la lipotoxicidad, efecto tóxico inducido por altas concentraciones de lípidos en tejidos no adiposos, también conduce al daño tisular a través de la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, daño que favorece la progresión de la EHGNA a la EHNA (15). Por su parte, el estrés de RE, una respuesta protectora para restablecer la homeostasis proteica, se trata de otro factor que contribuye a la esteatosis hepática y la progresión a EHNA, ya que activa vías intracelulares que terminan en apoptosis celular, produciendo de esta forma la muerte de los hepatocitos y adipocitos (16,17).

Los factores dietéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo de EHGNA. En este sentido, una dieta rica en grasas, conduce por si sola a la obesidad, a la RI y a esteatosis hepática, induciendo un estado inflamación de bajo grado y fibrosis (18), mientras que, la adición de fructosa a la dieta, aumenta la expresión génica de fibrosis hepática, inflamación, estrés del RE y apoptosis de adipocitos (19). La fructosa tiene un metabolismo hepático selectivo, siendo capaz de desencadenar respuestas de estrés hepático, promoviendo la acumulación de grasa en el hígado, el aumento de la lipogénesis, la alteración de la oxidación de ácidos grasos, la inflamación y fibrosis hepática, siendo así un factor de riesgo significativo para la progresión de la EHGNA (20).

2.3 Diagnóstico

Una de las formas de comenzar con la sospechosa diagnóstica de esta enfermedad, es a través de la detección incidental de ciertos hallazgos en pruebas de laboratorio o estudios de imagen. En este sentido, los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas como las transaminasas hepáticas y/o gamma-glutamil transferasa, aquellas que presentan esteatosis hepática en una ecografía abdominal, y los sujetos que presentan algunos componentes del SM, tienen más probabilidades de padecer EHGNA (6). No obstante, el diagnóstico de esta enfermedad se trata más de un proceso de exclusión que de inclusión, por lo que primero se deben descartar otras causas más comunes de enfermedad hepática crónica, como hepatitis, enfermedades autoinmunes, genéticas o colestásicas y, especialmente, el consumo de alcohol crónico (6,21).

Si bien es cierto que, se han creado y probado diferentes herramientas diagnósticas no invasivas, tales como la elastografía transitoria controlada por vibración (22), o las escalas de puntuación de fibrosis, como la puntuación de fibrosis NAFLD (23) o la puntuación FIB-4 (24), la mejor forma de diagnosticar, clasificar y estadificar la EHGNA sigue siendo una biopsia hepática (25). De hecho, no es

posible diagnosticar la EHGNA sin examinar histológicamente el tejido hepático, sin embargo, la realización de este procedimiento solo es planteado cuando las pruebas de fibrosis no invasivas son positivas (6,21).

Una vez obtenida las muestras histológicas del hígado, se debe proceder a aplicar la escala de actividad de EHGNA (NAS, por su siglas en inglés) (cuadro 1) (26), la cual es un sistema de puntuación que va de 0 a 8 puntos, siendo el diagnóstico confirmado por un puntaje ≥ 1 , ya que por definición, en la EHGNA, debe haber un mínimo de 5% de hepatocitos con acumulación lipídica. No obstante, se debe resaltar que, el diagnóstico de esta patología también debe basarse en la identificación de otros patrones y lesiones histopatológicas, como la presencia de fibrosis en puente, esteatosis macrovesicular, inflamación lobular y abombamiento de hepatocitos (27). Además, para describir la fibrosis hepática debe utilizarse una escala de cinco puntos, basada en hallazgos histopatológicos de cicatrización fibrótica (cuadro 1) (28).

Tabla 1: Escala de actividad de enfermedad del hígado graso no alcohólico y grados de fibrosis hepática (26).

Escala de actividad de enfermedad del hígado graso no alcohólico		
Parámetro	Categorías	Puntaje
Esteatosis hepática		
Porcentaje de hepatocitos con esteatosis	Ausente	0
	Grado 1: 5-33 %	1
	Grado 2: 34-66 %	2
	Grado 3: >66 %	3
Abombamiento de hepatocitos		
Presencia de injurias en el hepatocito	Ausente	0
	Raro	1
	Prominente	2
Actividad necro-inflamatoria		
Nivel de actividad inflamatoria y necrótica en tejido hepático	Ausente	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	
Escala de fibrosis hepática		
Estadio 0	Sin fibrosis	
Estadio 1	Fibrosis pericelular	
Estadio 2	Fibrosis pericelular y portal	
Estadio 3	Fibrosis en puente	
Estadio 4	Cirrosis	

2.4 MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EHGNA

El abordaje terapéutico de la EHGNA se centra en el manejo de los factores de riesgo a los que se asocia, entre los

que se incluye los componentes del SM, la DM, obesidad y RI, por lo que involucra diversos enfoques, destacando las terapias conservadoras, quirúrgicas, farmacológicas y/o no farmacológicas. De esta forma, la EHGNA amerita una intervención multimodal direccionada a la pérdida de peso, modificaciones en el estilo de vida y, en algunos casos, la optimización mediante medicamentos (27).

2.5 Abordaje no farmacológico

2.5.1 Intervenciones dietéticas

Las modificaciones nutricionales, como la reducción de la ingesta calórica total, la inducción de cetosis, la disminución del consumo de azúcar y la minimización de la ingesta de carbohidratos, pueden contribuir en la protección del hígado, conformando así las intervenciones dietéticas como enfoque terapéutico viable para la EHGNA (29), siendo la restricción calórica (RC), la intervención más frecuentemente empleada. En este sentido, en las guías europeas se sugiere a la dieta mediterránea como una opción viable para la RC, ya que se ha demostrado que mejora el metabolismo, reduce la progresión de la esteatosis, optimiza el perfil lipídico y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (6,30), además de reducir el riesgo de EHGNA en cerca de un 20 % (31), de mejorar la RI, reducir el sobrepeso, obesidad, adiposidad visceral y la esteatosis hepática (32–34). La dieta mediterránea se basa principalmente en el consumo de cereales integrales, legumbres, pescado, frutas, verduras, y aceite de oliva, alimentos que aportan una alta concentración de ácidos grasos saturados y ácidos grasos monoinsaturados, aunque limita la contribución energética provenientes de lípidos a un 40 % (30). La dieta cetogénica, se trata de otra intervención dietética empleada recientemente en el manejo de la EHGNA, aunque la evidencia preclínica y clínica sobre su eficacia es contrastante (35,36). Esta dieta se basa en el consumo de un alto contenido de grasas a expensa de una baja cantidad de proteínas, carbohidratos y otros nutrientes, lo que se traduce metabólicamente, en una alteración del estado redox del hígado y del flujo mitocondrial, promoviendo la cetogénesis sin interferir en la síntesis de triglicéridos, hecho que mejora importantemente la adiposidad visceral y la RI (37), resultado que se ve reforzado por la reducción del consumo de carbohidratos (38). Otras intervenciones dietéticas como las dietas hiperproteicas, hipocalóricas y bajas en grasas, dietas basadas en la restricción de azúcar, el ayuno intermitente, etc. (39–41), también han sido probadas en pacientes con EHGNA, sin embargo, son existe suficiente evidencia clínica que garantice su seguridad y eficacia.

2.5.2 Intervención física

La intervención física en los pacientes con EHGNA, basada en la práctica combinada o aislada de ejercicios aeróbicos y de resistencia, ha demostrado ser eficaz en el manejo y control de los trastornos metabólicos e inflamatorios subyacente a esta enfermedad, así como en la reducción de los depósitos lipídicos en el hígado (42,43).

En un ensayo clínico donde se sometió a pacientes con EHGNA a un programa individualizado de ejercicio físico, se encontró que, tras una intervención de 12 semanas, los parámetros de perfil hepático mejoraron significativamente, al igual que se observó una reducción en los niveles de cierto marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la ferritina, mientras que, la metagenómica de la microbiota fue enriquecida, disminuyendo el puntaje de fibrosis en diferentes escalas (44). Así, la realización periódica de ejercicios de resistencia se trata de una estrategia segura que se asocia a una optimización significativa del estado metabólico de los pacientes con EHGNA, así como a una reducción de su progresión (45,46). En tanto que, el ejercicio aeróbico ha demostrado ser eficaz en la mejoría de la fibrosis hepática y del abombamiento de los hepatocitos, así como en la reducción de medidas antropométricas como la circunferencia abdominal y el índice de masa corporal (47).

Evidencia preclínica y clínica sugiere que, la intervención combinada con RC y ejercicio físico en los pacientes con EHGNA, reduce la esteatosis hepática, el contenido hepático de lípidos, mejora el metabolismo de la glucosa, aumenta el consumo de energía y regula la homeostasis metabólica, por lo que se ha propuesto que la aplicación dual de estas estrategias tendría un mejor efecto en el manejo de los pacientes con EHGNA (48–51).

2.5.3 Intervención quirúrgica

Las intervenciones quirúrgicas se tratan de otra estrategia disponible para la pérdida de peso. De estas, la cirugía bariátrica, se ha promocionado como una alternativa eficaz en el control de diferentes trastornos metabólicos, incluido la DM (52). Ante esto, la cirugía bariátrica se ha propuesto como una alternativa viable en los pacientes con EHGNA y sobrepeso u obesidad que no han respondido satisfactoriamente a los cambios de estilo de vida. Un estudio demostró que esta intervención quirúrgica contribuyó en la resolución de la EHGNA y en la regresión de la fibrosis hepáticas (53). Así mismo, se ha observado que la cirugía bariátrica, no solo mejora los hallazgos histológicos del hígado de los pacientes con EHGNA (54,55), sino que también, tiene un efecto beneficioso sobre el control de la DM, dislipidemias, hipertensión arterial, en disminución del índice de masa corporal y en la reducción de la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares (56).

2.6 Abordaje farmacológico

2.6.1 Fármacos hepatoprotectores

El grupo de receptores nucleares conocido como receptores X del farnesol (RXF), regula la producción de ácidos biliares, el metabolismo de los glicolípidos, la inflamación hepática y la fibrosis, siendo sus agonistas capaces de potenciar la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, de reducir la producción de ácidos biliares y de aumentar la sensibilidad a la insulina (57). Así, en diferentes ensayos clínicos se ha evidenciado que este grupo de agentes hepatoprotectores reduce los marcadores de fibrosis y de

inflamación hepática, mejora la RI, y se asocia con mejores resultados histopatológicos hepáticos (58,59).

El ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar sintético producido naturalmente en el cuerpo humano, posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (60), que podrían ser útiles en la protección hepática de los pacientes con EHGNA. Así, estudios demostraron que la administración continua de este fármaco, reducía los niveles de enzimas hepáticas en plasma, mejoraba la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y promovía el control glicémico, disminuyendo, además, la degeneración lipídica hepática (61,62).

2.6.2 Antidiabéticos orales

En los pacientes con DM tipo 2 (DM2), la EHGNA es una condición prevalente que se vincula con hallazgos alterados de la hemoglobina glucosilada, del perfil lipídico, y de algunos valores de funcionalidad hepática, así como también con sobrepeso y obesidad (63). De ahí que, los antidiabéticos sean utilizados con frecuencia en el tratamiento clínico de los pacientes con HGNA y DM2.

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) son una nueva clase de antidiabéticos en donde se encuentra la liraglutida, la semaglutida, la dulaglutida y la exenatida, entre otros. Evidencia indica que estos medicamentos pueden ayudar a tratar a los pacientes con EHGNA reduciendo el peso corporal, mejorando la IR, mejorando los niveles de enzimas hepáticas y reduciendo los depósitos de lípidos hepáticos en pacientes con DM2 (64). En este sentido, liraglutida disminuye el contenido lipídico hepático, reduce la RI, induce regresión de la EHNA, reduce el peso corporal y la circunferencia abdominal (65,66,66). Semaglutida, por su parte, ha demostrado tener un efecto significativo en la reducción de los niveles de aminotransferasas y PCR en plasma (67), lo que se tradujo en una disminución de la inflamación y degeneración celular hepática de pacientes con EHNA, así como en la mejoría de los trastornos metabólicos (68,69). Dulaglutida, reduce el contenido hepático de lípidos, los niveles de enzimas hepáticas y el peso corporal de pacientes diabéticos con EHGNA (70,71). Al igual que exenatida, que también ha demostrado ser efectiva en la reducción de contenido hepático de lípidos, en la reducción de peso corporal, de los niveles glucosa y enzimas hepáticas en plasma, y en la disminución de los puntajes de fibrosis hepática en los pacientes con DM2 y EHGNA (72,73). En consecuencia, en los últimos años, estos medicamentos se han utilizado con frecuencia en estudios clínicos sobre la EHGNA.

Otra nueva clase de antidiabéticos orales son los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2i), los cuales reducen los niveles de glicemia al impedir que los riñones reabsorban la glucosa. Según la evidencia disponible, este grupo de fármacos son capaces de reducir la fibrosis y esteatosis hepática en pacientes diabéticos con EHGNA (74), así como también disminuye la concentración plasmática de marcadores inflamatorios, de enzimas hepáticas y de glucosa, promoviendo, además, mejorías en

parámetros antropométricos (75,76). Dichos efectos han sido observados, en diferente medida, en varios de los integrantes de este grupo de antihiperlipemiantes, como la empagliflozina (77,77), ipragliflozina (78,79), dapagliflozina (80,81) y canagliflozina (82,83), aunque la evidencia disponible sobre este último fármaco es contrastante. En relación a la metformina, la principal representante de las biguanidas, la evidencia se inclina a que este insulinosensibilizante no tiene un efecto positivo en el manejo de la EHGNA de los pacientes con DM, ya que diferentes estudios demuestran que su impacto en parámetros metabólicos, histopatológicos o funcionales del hígado, es neutro, bajo o poco significativo (84,85), aunque sí podría tener un efector protector contra el carcinoma hepatocelular y otros tumores (86).

Ahora bien, las tiazolidinedionas son un grupo de fármaco que mejoran la RI en los pacientes obesos con DM2, al actuar como agonistas del receptor activador del proliferador peroxisomal (PPAR)- γ , activando así esta vía intracelular. El único medicamento para diabéticos incluido en las directrices de tratamiento de la EHNA es la pioglitazona (87). Este medicamento demostró eficacia en la reducción de la esteatosis hepática, la inflamación y la RI en pacientes con DM2 y EHGNA (88), al igual que mejoró la RI, los hallazgos histopatológicos hepáticos y los niveles de enzimas hepáticas en pacientes no diabéticos con EHGNA (89). Otro estudio también reportó que la administración de pioglitazona, mejoró notablemente la fibrosis hepática, el daño hepático previo y el metabolismo de los sujetos con EHNA (90).

2.6.3 Fármacos hipolipemiantes

Las estatinas, unos de los hipolipemiantes más frecuentemente indicados en pacientes con enfermedades cardiometabólicas, también pareciera tener un efecto beneficioso en la EHGNA, al reducir su progresión y el depósito de colesterol intrahepático (91,92). Así, las estatinas podrían reducir los riesgos de descompensación cirrótica, la esteatosis e inflamación hepática, así como la fibrosis (93). De hecho, la evidencia señala que la administración de rosuvastatina o atorvastatina, no solo reduce el contenido lipídico hepático, sino que también, disminuye el riesgo de desarrollar esteatosis hepática en una proporción importante de pacientes con EHGNA (94,95). Otro hipolipemiante estudiado, es la ezetimiba, un inhibidor de la absorción de colesterol, el cual mejora significativamente el hígado graso en ratas al estimular el transportador de eflujo de colesterol (96). En pacientes con EHGNA, la ezetimiba logró reducir considerablemente los niveles séricos de colesterol total y mejorar las puntuaciones de fibrosis hepática (97). Otros estudios reportan que este fármaco mejora la histología y metabolismo hepático, disminuyendo significativamente el contenido hepático de grasa (95,98); no obstante, algunas investigaciones revelan que la ezetimiba no tiene ningún efecto sobre parámetros hepáticos de pacientes con EHGNA (99,100).

2.6.4 Fármacos antihipertensivos

El empleo de fármacos antihipertensivos en los pacientes con EHGNA, se fundamenta en uno de sus procesos fisiopatológicos, en donde la vasoconstricción intrahepática inducida por factores proinflamatorios, induce la progresión de la enfermedad (101,102). La investigación clínica ha demostrado que los individuos con EHGNA suelen desarrollar hipertensión arterial, y que esta, a su vez, induce la progresión de fibrosis hepática y, por ende, de la EHNA (103). No obstante, la evidencia sobre la posible utilidad de los antihipertensivos en el manejo de la EHGNA, se netamente preclínica. Así, en estudios realizados en modelos animales, se ha demostrado que la administración de bosentan, valsartan, ambrisentan, telmisartan o losartan, mejora la función vascular intrahepática, reduce los hallazgos histopatológicos hepáticos, previene la esteatosis e inhibe la fibrosis hepática (104,105,106).

2.6.5 Otros fármacos

Los agonistas de los receptores activados por la proliferación de peroxisomas, representa un grupo de agentes terapéuticos que también han sido propuestos para el tratamiento de la EHGNA. El saroglitazar, un agonista dual PPAR- α/γ , regula tanto el metabolismo de la glucosa como el de los lípidos (107). Se encontró que este agente era capaz de mejorar significativamente la esteatosis hepática y la concentración de enzimas hepáticas en pacientes con esta enfermedad, así como también logró reducir los niveles de lípidos aterogénicos en sangre y su depósito intrahepático. Estos efectos beneficiosos también fueron reportados con la administración de otros agonistas de PPAR como el lanifibranor (108), elafibranor (109), pemafibrato (110).

De manera similar, los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea (THR- β), también podrían ser empleados en el manejo de la EHGNA, sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible es preclínica, donde el principal efecto de este grupo de fármacos, es la reducción del contenido hepático de lípidos y de los niveles plasmáticos de colesterol, aminotransferasas y glucosa (111,112). Actualmente, un grupo de investigadores se encuentran desarrollando un ensayo clínico que busca evaluar la eficacia y seguridad de estos agentes en pacientes con EHNA (113,114).

3 Resultados y discusión

La EHGNA, una condición metabólica que afecta a múltiples sistemas, suele coexistir con otras enfermedades como la DM2 y el SM, factores que, si bien agravan su progresión, también aportan una idea de cómo esta hepatopatía debería ser manejada. Actualmente, no existe un enfoque terapéutico estandarizado para la EHGNA, sin embargo, los cambios en el estilo de vida constituyen un tratamiento fundamental. Diferentes guías clínicas prácticas destacan que un cambio en el estilo de vida puede conducir a una pérdida de peso en individuos con sobrepeso u obesidad que padecen EHGNA (6,115). De hecho, se propone que estos cambios en los hábitos psicobiológicos sean la primera

opción terapéutica para los pacientes con esta condición (116).

Así, entre las intervenciones dietéticas, la dieta mediterránea es la que cuenta con mayor cantidad de evidencia disponible, representando también la de mayor eficacia y seguridad para los pacientes con EHGNA. Si bien se han propuesto otras dietas para el manejo de estos pacientes, como la cetogénica o el ayuno intermitente, ante la ausencia de suficientes estudios clínicos que realmente evalúen el impacto de estas intervenciones, no es posible verificar la seguridad y eficacia de estas (31). En relación a la intervención física, si bien existe evidencia de que la actividad física aerobia y de resistencia tiene un impacto beneficioso en el perfil metabólico de los individuos, los estudios citados previamente no cuentan con un tamaño muestral representativo, por lo que sus resultados podrían estar sesgados. A esto se le suma el hecho de que los investigadores solo se enfocaron en evaluar el efecto de la intervención física en ciertos parámetros antropométricos, metabólicos e inflamatorios (117), mas no evaluaron directamente el impacto del ejercicio en la fibrosis hepática de los pacientes con EHGNA, por lo que actualmente no se cuenta con suficiente evidencia clínica de que las intervenciones físicas podrían tener una influencia significativamente positiva en los pacientes con esta condición.

La cirugía bariátrica, otra de las estrategias no farmacológicas, se ha posicionado como una alternativa terapéutica para los pacientes con EHGNA y obesidad, aunque, como cualquier otro procedimiento quirúrgico, esta no está exenta de riesgos, sobre todo en el periodo postoperatorio, momento en el que la tasa de complicaciones es más alta, particularmente, en los pacientes con cirrosis (118), por lo que la seguridad y eficacia de esta intervención quirúrgica necesita mayor investigación como para ser considerada apta para los pacientes con EHGNA.

Ahora bien, con respecto al manejo farmacológico, si bien existe evidencia clínica que soporta su administración en pacientes con EHGNA, se debe tener en cuenta el perfil de seguridad y tolerabilidad de alguno de ellos. En este sentido, los fármacos GLP-1RA se caracterizan por producir reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, pérdida de apetito, entre otros (68,119). Los SGLT2i también presentan varias reacciones adversas, como la hipoglucemia, cetoacidosis e infecciones urogenitales (120). Por su parte, la administración de agonistas RXF podría producir trastornos gastrointestinales, enfermedades de la piel e hipercolesterolemia, efectos que podrían limitar el uso de estos agentes en pacientes con EHGNA (121). En tanto que, los agentes antihipertensivos, hipolipemiantes, los hepatoprotectores, los agonistas de THR- β y de PPAR, deben ser sometidos a ensayos clínicos que incluyan pacientes con EHGNA, con grandes tamaños muestrales y con periodos de evaluación más largos, de manera que se pueda dilucidar el verdadero impacto clínico de estos compuestos en el manejo de la enfermedad.

4 Conclusiones

La optimización del estilo de vida mediante una dieta adecuada y la práctica regular de ejercicio se postulan como los cimientos fundamentales en el abordaje de la EHGNA. Su combinación con fármacos antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes o hepatoprotectores, podría regular eficazmente el metabolismo de la glucosa y los lípidos, mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación y la fibrosis hepáticas, así como el depósito ectópico de lípidos en tejido hepático. Los agonistas PPAR, los agonistas RXF y los agonistas THR- β , son nuevos fármacos metabólicos que se encuentran actualmente en fase de ensayos clínicos, evidenciándose que su eficacia sigue siendo subóptima debido a la complejidad fisiopatológica de la EHGNA, a las limitaciones de los objetivos del tratamiento y a la seguridad de los fármacos, por los que los esfuerzos en investigación deberían estar dirigidos en la comprensión profunda de todos los procesos moleculares subyacentes al desarrollo de EHGNA.

5 Fuente de Financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

6 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros o de otro tipo.

Referencias Bibliográficas

- Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–61.
- Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605–16.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
- Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–24.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–44.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
- Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):930–40.
- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22:63.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–54.
- Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2021;50:101238.
- Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15489.
- Luukkonen PK, Qadri S, Ahlholm N, Porthan K, Männistö V, Sammalkorpi H, et al. Distinct contributions of metabolic dysfunction and genetic risk factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022;76(3):526–35.
- Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–41.
- Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68(2):280–95.
- Li W, Cao T, Luo C, Cai J, Zhou X, Xiao X, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(14):6129–40.
- Flamment M, Kammoun HL, Hainault I, Ferré P, Foufelle F. Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis: Current Opinion in Lipidology. 2010;21(3):239–46.
- Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156.
- Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1166–72.
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–75.
- Lauschke VM. Practice guidance documents for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease—recent updates and open questions. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2023;12(5):78084–784.

22. Abdelbary MS, Marzaban R, Gamal Eldeen H, Khairy M, Menesy M, Fahmy MH, et al. La utilidad clínica de la elastografía transitoria como una herramienta de imagenología para evaluar el impacto a corto plazo de la gastrectomía laparoscópica en manga, en conjunto con parámetros clínicos y bioquímicos e índices clínico-bioquímicos en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio piloto egipcio. *Revista de Gastroenterología de México*. 2021;86(2):125–32.
23. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1219–29.
24. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305–15.
25. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–403.
26. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810–20.
27. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. 2022;292(2):190–204.
28. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
29. Risi R, Tozzi R, Watanabe M. Beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease: the role of carbohydrate restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(4):349–53.
30. Plaz Torres MC, Aghemo A, Lleo A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, et al. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients*. 2019;11(12):2971.
31. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1470–8.
32. Biolato M, Manca F, Marrone G, Cefalo C, Racco S, Miggiano GA, et al. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(4):509–20.
33. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):225–34.
34. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2018;120(2):164–75.
35. Muyyarikkandy MS, McLeod M, Maguire M, Mahar R, Kattapuram N, Zhang C, et al. Branched chain amino acids and carbohydrate restriction exacerbate ketogenesis and hepatic mitochondrial oxidative dysfunction during NAFLD. *FASEB J*. 2020;34(11):14832–49.
36. Anekwe CV, Chandrasekaran P, Stanford FC. Ketogenic Diet-induced Elevated Cholesterol, Elevated Liver Enzymes and Potential Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2020;12(1):e6605.
37. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(13):7347–54.
38. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020;21(8):e13024.
39. Crabtree CD, Kackley ML, Buga A, Fell B, LaFountain RA, Hyde PN, et al. Comparison of Ketogenic Diets with and without Ketone Salts versus a Low-Fat Diet: Liver Fat Responses in Overweight Adults. *Nutrients*. 2021;13(3):966.
40. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahnw T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571–585.e8.
41. Cohen CC, Li KW, Alazraki AL, Beysen C, Carrier CA, Cleeton RL, et al. Dietary sugar restriction reduces hepatic de novo lipogenesis in adolescent boys with fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e150996.
42. Brouwers B, Schrauwen-Hinderling VB, Jelenik T, Gemmink A, Sparks LM, Havekes B, et al. Exercise training reduces intrahepatic lipid content in people with and people without nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(2):E165–73.
43. Wong VWS, Wong GLH, Chan RSM, Shu SST, Cheung BHK, Li LS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349–56.

44. Huber Y, Pfirmann D, Gebhardt I, Labenz C, Gehrke N, Straub BK, et al. Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):930–9.
45. Jia GY, Han T, Gao L, Wang L, Wang SC, Yang L, et al. [Effect of aerobic exercise and resistance exercise in improving non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018;26(1):34–41.
46. Takahashi A, Abe K, Fujita M, Hayashi M, Okai K, Ohira H. Simple resistance exercise decreases cytokeratin 18 and fibroblast growth factor 21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(22):e20399.
47. O’Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, Kennedy M, Melo AM, Ní Fhloinn D, et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1387–98.
48. Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, Bai H, Li J, Zhou J, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol.* 2020;36:101635.
49. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(11):2085–95.
50. Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2022;13(1):2555.
51. Franco I, Bianco A, Mirizzi A, Campanella A, Bonfiglio C, Sorino P, et al. Physical Activity and Low Glycemic Index Mediterranean Diet: Main and Modification Effects on NAFLD Score. Results from a Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;13(1):66.
52. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741–52.
53. 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):379–88; quiz e15-16.
54. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric Surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2022;67(2):408–22.
55. Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter AT, Kennigott HG, et al. Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up: BariScan Study. *Obes Surg.* 2018;28(5):1342–50.
56. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(3):160–9.
57. Kunne C, Acco A, Duijst S, de Waart DR, Paulusma CC, Gaemers I, et al. FXR-dependent reduction of hepatic steatosis in a bile salt deficient mouse model. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(5):739–46.
58. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marshall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(3):574–582.e1.
59. 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. *Lancet.* 2015;385(9972):956–65.
60. Chen YS, Liu HM, Lee TY. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells.* 2019;8(3):253.
61. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–9.
62. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, Kodzoeva K, Pirogova I, Chesnokov E, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–75.
63. Ali A, Amin MJ, Ahmed MU, Taj A, Aasim M, Tabrez E. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its associated risk factors among Type-2 diabetics. *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):28–33.
64. Petit JM, Vergès B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD. *Diabetes Metab.* 2017;43 Suppl 1:2S28-22S33.
65. 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. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90.
66. Feng W, Gao C, Bi Y, Wu M, Li P, Shen S, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes.* 2017;9(8):800–9.
67. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):193–203.
68. 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):1113–24.
69. Dickson I. Semaglutide is safe and efficacious for NASH resolution. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):6.
 70. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia.* 2020;63(11):2434–45.
 71. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2017;47(11):1206–11.
 72. Liu L, Yan H, Xia M, Zhao L, Lv M, Zhao N, et al. Efficacy of exenatide and insulin glargine on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(5):e3292.
 73. Unsal İO, Calapkulu M, Sencar ME, Cakal B, Ozbek M. Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI score in diabetic patients receiving exenatide treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):283.
 74. Colosimo S, Ravaoli F, Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Barbanti FA, et al. Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real-world data analysis. *Liver Int.* 2021;41(4):731–42.
 75. Wong C, Yaow CYL, Ng CH, Chin YH, Low YF, Lim AYL, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:609135.
 76. Dwinata M, Putera DD, Hasan I, Raharjo M. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Clin Exp Hepatol.* 2020;6(4):339–46.
 77. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37(11):4697–708.
 78. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022;6(1):120–32.
 79. Miyake T, Yoshida S, Furukawa S, Sakai T, Tada F, Senba H, et al. Ipragliflozin Ameliorates Liver Damage in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Open Med (Wars).* 2018;13:402–9.
 80. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):285–92.
 81. Tobita H, Yazaki T, Kataoka M, Kotani S, Oka A, Mishihiro T, et al. Comparison of dapagliflozin and teneeligiptin in nonalcoholic fatty liver disease patients without type 2 diabetes mellitus: a prospective randomized study. *J Clin Biochem Nutr.* 2021;68(2):173–80.
 82. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun.* 2017;1(1):46–52.
 83. Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med.* 2020;59(16):1931–7.
 84. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013 Jan;1(1):57–64.
 85. Komorizono Y, Hosoyamada K, Imamura N, Kajiya S, Hashiguchi Y, Ueyama N, et al. Metformin dose increase versus added linagliptin in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An analysis of the J-LINK study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):832–7.
 86. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattapakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver.* 2021;15(6):827–40.
 87. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:82–8.
 88. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetrani C, Masulli M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108984.
 89. 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):1675–85.
 90. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297–307.
 91. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):78–84.

92. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65(8):1109–23.
93. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1521-1530.e8.
94. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):71–7.
95. Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med*. 2022;20(1):93.
96. Tanaka Y, Ikeda T, Ogawa H, Kamisako T. Ezetimibe Markedly Reduces Hepatic Triglycerides and Cholesterol in Rats Fed on Fish Oil by Increasing the Expression of Cholesterol Efflux Transporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;374(1):175–83.
97. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K ichiro, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57(5):878–90.
98. Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(1):101–7.
99. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, Oh H, Saeed WK, Ahn H, et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):296–304.
100. Noto D, Petta S, Giammanco A, Spina R, Cabibbi D, Porcasi R, et al. Lifestyle versus ezetimibe plus lifestyle in patients with biopsy-proven non-alcoholic steatohepatitis (LISTEN): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(5):1288–91.
101. Van der Graaff D, Kwanten WJ, Couturier FJ, Goverts JS, Verlinden W, Brosius I, et al. Severe steatosis induces portal hypertension by systemic arterial hyporeactivity and hepatic vasoconstrictor hyperreactivity in rats. *Lab Invest*. 2018;98(10):1263–75.
102. Francque S, Laleman W, Verbeke L, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Kwanten W, et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab Invest*. 2012;92(10):1428–39.
103. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(9):979–85.
104. van der Graaff D, Chotkoe S, De Winter B, De Man J, Casteleyn C, Timmermans JP, et al. Vasoconstrictor antagonism improves functional and structural vascular alterations and liver damage in rats with early NAFLD. *JHEP Rep*. 2022;4(2):100412.
105. Bravo M, Raurell I, Barberá A, Hide D, Gil M, Estrella F, et al. Synergic effect of atorvastatin and ambrisentan on sinusoidal and hemodynamic alterations in a rat model of NASH. *Dis Model Mech*. 2021;14(5):dmm048884.
106. Park JG, Mok JS, Han YI, Park TS, Kang KW, Choi CS, et al. Connectivity mapping of angiotensin-PPAR interactions involved in the amelioration of non-alcoholic steatohepatitis by Telmisartan. *Sci Rep*. 2019;9(1):4003.
107. Siddiqui MS, Idowu MO, Parmar D, Borg BB, Denham D, Loo NM, et al. A Phase 2 Double Blinded, Randomized Controlled Trial of Saroglitazar in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2670–2.
108. Francque SM, Bedossa P, Ratzu 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):1547–58.
109. Ratzu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and γ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-1159.e5.
110. Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, Imajo K, Tamaki N, Suganami H, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10):1263–77.
111. Kannt A, Wohlfart P, Madsen AN, Veidal SS, Feigh M, Schmoll D. Activation of thyroid hormone receptor- β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178(12):2412–23.
112. Caddeo A, Kowalik MA, Serra M, Runfola M, Bacci A, Rapposelli S, et al. TG68, a Novel Thyroid Hormone Receptor- β Agonist for the Treatment of NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13105.
113. 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. *Lancet*. 2019;394(10213):2012–24.
114. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active

- Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun.* 2021;5(4):573–88.
115. 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):328–57.
 116. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i4428.
 117. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157–66.
 118. Younus H, Sharma A, Miquel R, Quaglia A, Kanchustambam SR, Carswell KA, et al. Bariatric Surgery in Cirrhotic Patients: Is It Safe? *Obes Surg.* 2020;30(4):1241–8.
 119. Dichtel LE. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Semaglutide, for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2021;74(4):2290–2.
 120. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295–311.
 121. 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. *Lancet.* 2019;394(10215):2184–96.

