

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL USO DE PROBIÓTICOS COMO TERAPIA  
COADYUVANTE EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO  
GRASO**

**VALERY HURTADO RAMÍREZ**

**TUTOR: DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS**

**SAN JOSÉ, DICIEMBRE, 2019**

## Contenido

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	9
Planteamiento del Problema.....	9
Objetivos.....	12
Objetivo General .....	12
Objetivos Específicos .....	12
Justificación .....	12
Antecedentes.....	13
Antecedentes Históricos.....	13
Antecedentes Internacionales .....	14
Antecedentes Nacionales.....	18
Proyecciones .....	19
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA .....	19
Anatomía del Hígado .....	20
Fisiología del Hígado .....	24
Funciones Metabólicas.....	25
Funciones de Almacenamiento .....	25
Funciones de Destoxificación.....	26
Fisiopatología de la Enfermedad de Hígado Graso .....	28
Factores de Riesgo .....	29
Posibles Síntomas .....	33
Patogenia.....	33
Complicaciones y Patologías Secundarias a la Enfermedad de Hígado Graso. 36	36
Cirrosis.....	36
Diagnóstico .....	39
Pruebas de sangre.....	39
Diagnóstico por Imágenes.....	41
Examen del Tejido Hepático o Biopsia Hepática.....	42
Tratamiento.....	45
Dieta y Ejercicio .....	45
Tratamiento Farmacológico.....	48

<i>Agentes antidiabéticos</i> .....	49
<i>Antioxidantes</i> .....	54
<i>Ácidos biliares</i> .....	55
<i>Estatinas</i> .....	57
<i>Fármacos para la reducción de peso</i> .....	60
<i>Otras intervenciones</i> .....	62
Los Probióticos .....	67
Mecanismos de Acción de los probióticos.....	74
Especies de Probióticos .....	76
<i>Lactobacillus</i> .....	77
<i>Bifidobacterias</i> .....	79
<i>Enterococos</i> .....	79
<i>Streptococos</i> .....	80
<i>Sacharomyces Boulardi (hongo)</i> .....	81
Riesgos de los probióticos en la práctica clínica .....	82
Probióticos en el Hígado .....	84
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	86
Tipo de Investigación .....	86
Diseño de la investigación .....	87
Criterios de Inclusión y Exclusión .....	87
Categorías de Análisis.....	88
Fuentes de Información .....	90
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	97
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	115
Conclusiones .....	115
Recomendaciones .....	116
BIBLIOGRAFÍA .....	118

### **Contenido de Figuras**

Figura 1. Anatomía del Hígado.....	21
------------------------------------	----

Figura 2. Vascularización Hepática .....	22
Figura 3. Histología Hepática .....	23
Figura 4. Sistema Biliar Hepático .....	24
Figura 5. Esquema de la fisiología del hígado.....	28
Figura 6. Evolución Patológica de un Hígado Graso.....	38
Figura 7. Proceso evolutivo de la Enfermedad de Hígado Graso.....	38
Figura 8. Muestra de Tejido de Hígado .....	43
Figura 9. Algoritmo de Diagnóstico de EHGNA.....	44
Figura 10. Elementos a tomar en cuenta para diseñar una estrategia terapéutica en la Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólica.....	67
Figura 11. Esquema de relación los probióticos con la microbiota, dieta y obesidad .....	74
Figura 12. Mecanismo de Acción de los Probióticos .....	76
Figura 13. Apariencia microscópica de algunos probióticos.....	82
Figura 14. Efectos positivos sobre la respuesta inmune ante el consumo de probióticos, según autores .....	104
Figura 15. Efectos positivos a nivel histológico ante el consumo de probióticos, según autores.....	105
Figura 16. Efectos positivos sobre el metabolismo de los lípidos ante el consumo de probióticos, según diferentes autores.....	106
Figura 17. Aparición de los efectos positivos de los probióticos según los años de las publicaciones de los autores.....	107
Figura 18. Síntomas y Signos presentes en los pacientes con enfermedad de hígado graso con el tratamiento elegido según los autores .....	108
Figura 19. Probióticos con evidencia de eficacia, que siguen en estudio para tratar la Enfermedad de Hígado Graso.....	109
Figura 20. Ventajas y Desventajas del uso de probióticos como terapia en la Enfermedad de Hígado Graso .....	112

**Contenido de Tablas**

Tabla 1. Principales Funciones del Hígado .....	27
Tabla 2. Clasificación de las diferentes causas asociadas con la EHGNA .....	31
Tabla 3. Clasificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos.....	41
Tabla 4. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la EHGNA.....	45
Tabla 5. Recomendación dietética en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico .....	48
Tabla 6. Tratamiento basado en los valores de LDL-C .....	59
Tabla 7. Dosis (mg) de estatinas necesarias para alcanzar diversas reducciones del colesterol de lipoproteínas de baja densidad desde la basal .....	60
Tabla 8. Complicaciones Postoperatorias Relacionadas con el Trasplante Hepático .....	65
Tabla 9. Clasificación del Tratamiento Farmacológico según el nivel de daño hepático .....	66
Tabla 10. Ejemplos de familias y sus cepas usadas como probióticos .....	76
Tabla 11. Categoría de análisis .....	88
Tabla 12. Fuentes de información de la recopilación de los artículos del 2011 al 2019.....	90
Tabla 13. Comparación de la elección por expertos de fármacos o procedimiento, ante la enfermedad de hígado graso, según su clasificación y la cantidad de signos que estos tratan.....	99
Tabla 14. Clasificación del Tratamiento Farmacológico según el nivel de daño hepático .....	101

## Agradecimientos

A Dios por ser mi guía y mi fuerza durante todo el camino como estudiante de Farmacia; nunca me dejó rendirme ni caer; siempre dándome valentía para seguir adelante y hacer cumplir este sueño tan grande.

Le agradezco a mi mamá, Rita Ramírez, por darme los valores y la educación necesaria para formarme como persona y ahora como profesional. Por siempre darme una palabra de aliento cuando más lo necesitaba, por creer en mis capacidades y siempre hacerme ver el lado positivo ante la adversidad, por ser una madre comprensiva y nunca dudar de mí.

A don Marvin Hurtado, mi papá, que siempre ha sido mi héroe y mi motivación, por ser un padre trabajador y que me ha inspirado a amar lo que estudié y hacer todo con pasión. Por siempre intentar darme una buena educación, esperando lo mejor de mí como persona y estudiante, por darme esos jalones de orejas de vez en cuando y hacerme sentir acompañada en el proceso.

A ambos les agradezco darme la oportunidad de realizarme como profesional, de pensar que era capaz de conseguirlo; son mi orgullo y siempre estaré agradecida con Dios por darme unos padres como ustedes. Los amo.

A mi hermano Ricardo Hurtado, por siempre sacarme una sonrisa y por ayudarme de vez en cuando corriendo con asuntos de la U. Por ser una persona sumamente estudiosa e inspirarme y hacerme querer superarme, así como él lo hizo y lo está haciendo.

A mis primos Jose, Mey y Tefi, por siempre ser los mejores, por las horas de estudio juntos; gracias por hacerme sentir ganas de estudiar durante tantas madrugadas y no dejar que me rindiera con alguna materia. Los amo, y sé que ustedes también lo lograrán.

A mi mejor amiga Jocelyn, gracias por ser una persona incondicional y especial, a pesar de que tomamos caminos diferentes, por siempre pensar que tenía la capacidad de llegar hasta aquí, por acompañarme en otro proceso más y nunca dejarme sola.

A mis amigos de la U Sofi, Francy, Diana, Roger, Meli, Hellen, Ángelo y Caro, gracias por hacer esta etapa más linda, por demostrarme el significado de amistad en muchos aspectos, por siempre sacarme una sonrisa con sus ocurrencias, y también por estar ahí cuando las

necesitaba. Me enseñaron el significado de compañerismo y que no todo es una competencia, sentir sus éxitos como si fuesen los míos, y estoy sumamente orgullosa de ustedes mis colegas favoritos y tíos de Leandro.

Al Dr. Luis Diego Brenes, mi tutor, por orientarme durante este tiempo y brindarme su conocimiento en el proceso; muchísimas gracias por aceptarme como tesista.

## Dedicatoria

Le dedico este logro a mi nuevo amor, mi príncipe Leandro Hernández Hurtado, por llegar a mi vida a darme un motivo y el más importante, por el cual superarme y realizarme como profesional; gracias a Dios por darme la dicha y privilegio de convertirme en tu mamá, te amo mucho me has dado la fuerza para impulsarme a seguir adelante.

A mi ángel de la guarda que tanto extraño, mi Tita, que siempre quiso verme triunfar y con una sonrisa, lo cumplí y sé que estarías orgullosa de mí. Te amo, mi viejita.

También a mis padres, porque sin ellos no lo hubiese logrado; gracias a los sacrificios hechos por ambos.

Pero, sobre todo a Dios, por bendecirme tanto y permitirme estar hoy aquí cumpliendo metas y realizando sueños.

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

La enfermedad de hígado graso es sumamente común; es un hecho que el 20% de la población adulta es afectada y alrededor de 5% se presenta en niños, siendo la obesidad una de las causas principales. El tratamiento se enfoca en el seguimiento de dietas acompañado de algunos fármacos que ayuden en la parte regulatoria del peso del paciente, por lo que es sumamente importante el estudio general de la enfermedad de hígado graso, ya que al tratarla se abarca una gran gama de medicamentos como los reductores de lípidos, sensibilizantes a la insulina, antioxidantes, antiapoptóticos y anticitocinas, que no son específicos y funcionales para todos los pacientes. (Feldstein & Kay, 2019).

De la misma manera, la incidencia de esta patología es de un 3 a un 36,9%, dependiendo del método por el cual se le diagnosticó la afección. Las causas de la enfermedad son diversas, por lo que es importante ver el origen de la aparición de esta; se clasifican en metabólicas, donde entran las congénitas y las adquiridas, y tóxicas que se puede dar por la exposición a metales o por el abuso de medicamentos a largo o corto plazo, esta última siendo la menos común. Estas múltiples causas pueden ser una de las razones por las que esta afección es sumamente difícil de diagnosticar, ya que está meramente relacionada con otras enfermedades. (Carrillo & Muciño, 2011).

Con respecto a la prevalencia, se dice que no se encuentra bien definida, pero se ha reportado una prevalencia del 25.24% a nivel mundial, destacando Sudamérica y Medio Oriente, y en un aumento simultáneamente con la obesidad, se visualiza que esta enfermedad tiene tendencia a prevalecer con respecto al aumento de la edad del afectado. Estos datos incluyen a la esteatohepatitis no alcohólica, una forma progresiva de la enfermedad, la cual está asociada a cirrosis y complicaciones cardiovasculares que pueden desencadenar a largo plazo alguna afección mortal para el paciente. (Delgado & García, 2018).

Por otra parte, se pueden mencionar las poblaciones en riesgo, como lo son las personas con obesidad, que poseen un índice de masa corporal de 40, tienen una prevalencia de un 90% con la patología, recalcando que la obesidad siga aumentando en la población al

paso de los años; se estima que aumente en un 25% para el 2030. Al mismo tiempo están los que padecen de diabetes tipo 2, donde la prevalencia de la enfermedad de hígado graso se estima en un 70%, y se espera que las tasas mundiales de la diabetes aumenten en un aproximado del 55% para el 2035. Lo que reflejan estos datos es que las poblaciones de riesgo de la enfermedad de hígado aumenten de manera drástica en las próximas décadas. (Cariou, Cusi, Francque & Harrison, 2018).

La enfermedad de hígado graso tiende a producir inflamación; este estado se conoce como esteatohepatitis, dando como resultado el progreso a una cirrosis en un 20% de los pacientes, el cual tiene como resultado una tasa de mortalidad superior al 10% al ser diagnosticado y que pasen entre los 10 y 15 años. Así mismo, la cirrosis se relaciona con diversas complicaciones, donde se puede mencionar el cáncer de hígado, o más específico hepatocarcinoma, donde se afecta un 10% de los pacientes con la enfermedad de hígado graso no alcohólico, dando por hecho que se dará un importante incremento de la mortalidad, debido a los pocos resultados positivos con respecto al tratamiento del cáncer. (Sampedro, 2018).

El pronóstico para un paciente con este trastorno es bueno, a excepción de los que no corrigen las deficiencias metabólicas o los que se encuentran en un estadio muy avanzado. Este padecimiento no tiene un tratamiento específico que la erradique, por lo que es necesario el estudio de nuevos medicamentos que aporten efectividad ante los desencadenantes de la patología, que no tengan efectos adversos tan marcados y que al mismo tiempo sean beneficiosos en otros aspectos de la salud. (García, Gonzales, Martín, Mendoza & Moreno, 2013).

Generalmente, el diagnóstico de la enfermedad se dificulta, debido a la falta de síntomas; por ende, la escogencia del tratamiento va a depender de esto. Cabe destacar que cuanto más avanzado esté el padecimiento, más difícil será de manejar, y más variados serán los fármacos elegidos por el especialista, lo cual es un factor predisponente para que, a raíz de esto se desarrollen afecciones que pueden llevar a la muerte del paciente. De igual manera se pueden llevar a cabo otros procedimientos como el trasplante, que no es accesible para todos los pacientes con respecto a situación económica y otros aspectos de la salud. (Feldstein & Kay, 2019).

En Costa Rica, se dice que cerca del 25% de las personas en esa lista de espera para un trasplante de hígado, estarán destinados a morir. A pesar de la existencia de diversos entes reguladores, como el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social, que desde el 2004 realizaron el Centro de Trasplante Hepático y Cirugía Hepatobiliar del Hospital México, donde los pacientes son atendidos ante cualquier enfermedad hepática o necesiten ser intervenidos quirúrgicamente, se dice que el protocolo empleado en estos casos es sumamente extenso y desgastante.

En la actualidad, el tratamiento para la enfermedad de hígado graso, se basa en medidas higiénico-dietéticas, debido a que se evidencia una gran eficacia para revertir el daño hepático causado por el padecimiento. La adherencia a estas medidas es significativamente pobre, por lo que se añade el tratamiento farmacológico, que si bien es cierto es diverso y con poca evidencia, en estos se puede mencionar la pioglitazona y la vitamina E, que de igual manera presentan efectos adversos, por lo que se requiere investigar más a fondo el abordaje terapéutico de la enfermedad de hígado graso, sobre todo los que se encuentran en ensayos clínicos. (Moctezuma, 2018).

La aplicación errónea de fármacos para esta patología es muy común, ya que existe un análisis equívoco del uso de ciertos medicamentos que generalmente son utilizados en otras enfermedades como diabetes, colelitiasis, colangitis biliar, que no han demostrado la eficacia necesaria para ser utilizados en el padecimiento y que pueden estar desencadenando otros efectos no beneficiosos de manera innecesaria. Entre ellos están: la metformina, Ácido urodesoxicólico los fibratos, ácidos grasos poliinsaturados y simtuzumab. (Moctezuma, 2018).

Cada punto abarcado anteriormente sobre la problemática que presenta la enfermedad de hígado graso, con respecto a los daños producidos en el organismo y los déficits sobre la manera en la que actualmente esta patología es tratada por los profesionales de la salud, permite que se plantee la siguiente interrogante. ¿Cuánta efectividad hay del uso de los probióticos en la terapia de la enfermedad de hígado graso?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar el uso de los probióticos como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso.

### **Objetivos Específicos**

Determinar la eficacia y seguridad de los probióticos en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso, mediante la información recopilada.

Identificar las ventajas y desventajas en la utilización de los probióticos, contra la terapia establecida para la patología con el fin de determinar su viabilidad.

Reflejar el impacto social y económico del uso de probióticos en pacientes con enfermedad de hígado graso.

## **Justificación**

La investigación sobre los probióticos y su relación con múltiples afecciones es de gran importancia, ya que brindan nuevos conocimientos sobre sus mecanismos de acción y su impacto en la salud es sumamente innovador. Gracias a esto, los expertos en el tema han desarrollado diversas investigaciones, donde se enfocan en profundizar sobre sus principales potencialidades, basadas en el antagonismo antimicrobiano, restauración del balance de la microbiota y mejoría a la respuesta inmune. (Castañeda, 2018).

Los probióticos, al tener diferentes beneficios para la salud, tienen un papel muy importante en el tratamiento de enfermedades del sistema digestivo. La enfermedad de hígado graso se caracteriza por la polimedicación de los pacientes, desde cambios en la dieta hasta el uso de medicamentos antiinflamatorios, medicamentos para la resistencia a la insulina, control del colesterol, diabetes y hasta los que controlan el peso, lo cual muchas veces puede terminar afectando al paciente en otros aspectos de salud. Por esto es importante buscar diferentes opciones con el fin de sustituir varios de estos fármacos por los probióticos, con el propósito de que se adapten a la situación del paciente. (Araneda, Poniachick, Jiménez & Poniachick, 2016).

La enfermedad de hígado graso se caracteriza por ser una patología que no tiene un tratamiento específico, por lo que se tratan los resultados por aparte. Entre ellos se puede mencionar la obesidad, aumento de transaminasas, resistencia a la insulina, entre otras alteraciones metabólicas; por lo que es sumamente importante el estudio de la enfermedad como tal, desde su diagnóstico hasta los tratamientos existentes para el daño hepático, con el fin de que haya una buena intervención médica, donde este ofrezca fármacos o alguna intervención novedosa que sí funcionen en el tratamiento de la afección. (Valle, Piñera, Sánchez & Díaz, 2015).

La población afectada por esta enfermedad suele ser tratada de distintas formas. Las posibilidades de la erradicación de la enfermedad como tal son casi nulas, ya que la terapia utilizada solamente logra disminuir factores que desencadenan el padecimiento; por lo que es de suma importancia el estudio de nuevas alternativas de tratamiento, para que los pacientes tengan respuestas positivas rápidamente e incluso con menos efectos secundarios; todo esto con el fin de mejorar su calidad de vida durante el desarrollo de la patología. (García *et al.*, 2013).

Debido a que otros procedimientos, como trasplantes de hígado, que son sumamente costosos, es importante tener tratamientos alternos para que la evolución del paciente sea positiva, y que esta no llegue a desencadenar afecciones que si no se tratan pueden llevar a la muerte. Por esto los probióticos pueden ser una excelente opción para evitar someter al paciente a operaciones que, además de tener precios elevados, tienden a tardarse por las listas de espera y porque la enfermedad es sumamente invasiva y puede no tener resultados positivos. (Soriano, Sánchez & Guarner, 2013).

## **Antecedentes**

### **Antecedentes Históricos**

Según Villanueva, en el artículo denominado “Probióticos: una alternativa para la industria de alimentos”, publicado durante el 2015, menciona que en el siglo XX por primera vez se habla del origen del consumo de alimentos probióticos y los múltiples beneficios que estos presentarían en la salud. Durante 1908, el científico Eliot Metchnikoff planteó que efectivamente las bacterias ácido-lácticas brindarían grandes avances para tratar diversas

afecciones, debido a que en su país los campesinos se mantenían fuertes y saludables, todo esto gracias al consumo de productos lácteos sometidos a fermentación y el yogurt.

Así mismo a través de los años, se creó el término probiótico por Lilly y Stillwell, dándole la siguiente definición: “Factor de origen microbiológico que estimula el crecimiento de otros organismos”. Años después, en 1979, otro científico de apellido Parker los define como organismos y sustancias que logran contribuir en el balance intestinal microbiano, o los que se encargan de brindar la cantidad adecuada y necesaria de bacterias intestinales; finalmente, durante 1989, Fuller introdujo la idea del efecto beneficioso de este tipo de bacteria para su huésped. (Villanueva, 2015).

Con respecto la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), la primera referencia de este padecimiento fue realizada por un patólogo en el 1980. El doctor Ludwin abordó 20 pacientes adultos, con una condición clínico-patológica donde la histología hepática hacía alusión a una hepatitis alcohólica, con la diferencia que no había exposición al alcohol y de causa desconocida, asociados a la obesidad y a la diabetes mellitus. Algunos presentaban esteatohepatitis con disfunción hepática, depósito graso, hepatitis lobular, necrosis focal, cambios inflamatorios, cuerpos de Mallory, diversos grados de fibrosis y cirrosis. En pacientes pediátricos se visualiza en 1983 por J.R. Moran, que se refiere 3 niños obesos con alteración de las aminotransferasas, dolor abdominal inespecífico y biopsia hepática con criterios de EHGNA. (Botero *et al.*, 2016).

### **Antecedentes Internacionales**

Según Manzano, Estupiñán & Poveda (2012) en el artículo titulado: “Efectos Clínicos de los Probióticos: Qué Dice la Evidencia” publicado en Chile, deseaban brindar información acerca de los efectos positivos sobre el metabolismo de los lípidos ante el consumo de probióticos, los cuales producen una disminución significativa en los niveles del colesterol y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y al mismo tiempo se da un aumento de las de alta densidad (HDL). De igual forma con productos fermentados combinados con los probióticos, específicamente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Otro artículo, publicado en Chile, durante el 2018, denominado “Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica”, menciona los diferentes abordajes terapéuticos de la enfermedad, la problemática presentada al haber gran cantidad

de fármacos utilizados para hígado graso y, finalmente, investigaron sobre la intervención con probióticos, donde como resultado estos manifiestan una eficacia en el padecimiento, al regular la respuesta inmune y el proceso inflamatorio. (Lanuza1, Sapunar & Hofmann, 2018).

Guarner, Sánchez & Soriano publicaron, en el 2013, “Probióticos en las enfermedades hepáticas”, donde analizaron ampliamente el efecto del probiótico en diversas enfermedades del hígado. Por parte de la enfermedad de hígado graso, visualizaron otro estudio realizado en ratas obesas, donde se ha observado una disminución del daño histológico hepático; así mismo, la concentración hepática de ácidos grasos y los niveles séricos de transaminasas, todo esto específicamente con probióticos VSL#3, que contiene 8 cepas de bacterias ácido lácticas. Por otro lado, demuestran que este agente tiene una acción importante en algunos factores predisponentes de la enfermedad, como la resistencia a la insulina y la expresión de vías de señalización reguladas por factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) que participan en el desarrollo de la resistencia insulina. Por ello, los probióticos podrían ser eficaces en la esteatohepatitis no alcohólica.

Por otro lado, los autores comentan sobre el uso del mismo probiótico; en este caso utilizado en seres humanos que tenían hepatopatías, incluyendo también un grupo con enfermedad hepática grasa no alcohólica. En estos pacientes el tratamiento fue VSL#3, administrado durante 3 meses, el cual dio como resultado una significativa disminución estadística de transaminasas, daño oxidativo (calculado mediante los niveles plasmáticos de malondialdehído y 4-hidroxinonenal) y de la síntesis de óxido nítrico (obtenido mediante los niveles plasmáticos de S-nitrosotioles). (Guarner *et al.*, 2013).

En un ensayo clínico titulado: “Probióticos: situación actual y líneas de investigación”, publicado durante el 2006 por Peña, se evaluaron ratas con hígado graso, donde se visualiza cómo las bacterias intestinales, las endotoxinas bacterianas y el TNF- $\alpha$  logran regular las lesiones hepáticas. Específicamente, los análisis experimentales con el tipo de probiótico mencionado anteriormente, el VSL#3 en ratas con hígado graso no alcohólico, manifiestan una rebaja de la lesión hepática, de la grasa total a nivel del hígado y de los niveles de ALT<sup>27</sup>. Estos descubrimientos abren un potencial tratamiento coadyuvante para la enfermedad tan frecuente en los países desarrollados, que generalmente es secundaria, principalmente a la obesidad.

En el artículo “Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)” publicado en Argentina, en el 2016, por Botero, D’Agostino, Delgado, Dewaele, Guzmán, Játiva, Martín, Mejía, Ortiz, Pabón, Peña, Quintero, Quirós, Ramírez, Ramonet, Rivera, Sanabria, Sánchez & Valdiviezo, quienes identifican los probióticos como el futuro abordaje terapéutico de la enfermedad de hígado graso, debido a que visualizan cómo el consumo de grasas influye significativamente en la microbiota. Se concluye que existe evidencia de actividad directa a nivel hepático por parte de ellos; a esto le denominaron teoría del eje hígado-intestino.

En Colombia, en el 2011, en el artículo “Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica”, los autores Carrillo & Muciño determinan que el tratamiento utilizado en primera instancia son la sibutramina y el orlistat, ya que se visualiza una disminución de las manifestaciones tanto ultrasonográficas como de los niveles de transaminasas. En la amplia lista de medicamentos que han demostrado respuestas positivas en pacientes con HGNA/EHNA, se incluyen la metformina, tiazolidinedionas, y agonistas ppar- $\gamma$ , vitamina e, fibratos, ácido ursodesoxicólico (ursodiol), estatinas, probióticos, pentoxifilina y losartán. Finalmente, el análisis de los autores recae en la gran gama de fármacos utilizados en la patología.

En la reciente investigación “Probióticos, puesta al día”, realizada por Castañeda en el 2018, inicialmente se estudia información general de las indicaciones de estos fármacos como tales, donde se pueden destacar: la diarrea aguda infecciosa, diarrea persistente, la asociada a antibióticos, enfermedades inflamatorias intestinales y el síndrome de intestino irritable, infección gástrica por *Helicobacter pylori*. En otras enfermedades, como nuevo aporte, en las cuales no existe una indicación como tal, pero sí presentan una efectividad importante, son: infecciones urinarias y vaginales, enfermedades periodontales, cólico del lactante y enfermedades del hígado; esta última evidenciada por medio de análisis histológicos y de aminotransferasas.

En el artículo “Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica”, publicado en el 2013, García y sus colaboradores analizaron modelos animales, donde visualizaron el tratamiento de la enfermedad de hígado graso, de tal manera

que al combinar un antibiótico con un probiótico se obtenían resultados bastante positivos. Específicamente, con los antibióticos utilizados se denotaba una reducción del sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disminución de endotoxinas y del nivel de esteatosis e inflamación hepáticas. Con respecto a los probióticos, disminuyeron el daño hepático, por medio de la reducción de los niveles de TNF-a, IL-6, IL-10 e IL-12. Los autores concluyeron que los resultados señalan que el sobrecimiento bacteriano intestinal y la modificación epitelial puedan ser una posible diana terapéutica en los pacientes con la patología.

Así mismo, en “Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico”, Araneda, Poniachik, Jiménez & Poniachik 2016, realizaron una investigación de las aplicaciones terapéuticas de los probióticos, enfocándose en la enfermedad de hígado graso, guiándose por los resultados y comparando dos metaanálisis donde, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* denotaron una mejora en transaminasas, reducción del estrés oxidativo y activación de citoquinas proinflamatorias.

En España, la autora Aller y sus colegas, en el artículo publicado en el 2018 denominado: “Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica”, mencionan un metaanálisis sumamente importante, el cual fue realizado tomando en cuenta 86 estudios donde se incluyeron 22 países, con una muestra de más de 8 millones de individuos, dando como resultado una prevalencia de un 25% en la enfermedad, con lo que se puede deducir que la prevalencia a nivel global es meramente elevada.

La revista Colombia Médica publica un artículo elaborado por Castro & Rovetto llamado: “Probióticos: utilidad clínica”. En dicho artículo plantean que:

“A pesar de que los probióticos representan un avance terapéutico importante, es necesario continuar en la investigación científica de los mismos, definir sus mecanismos de acción, realizar más estudios doble ciego para continuar dilucidando su utilidad, mecanismos de acción y determinar por qué y cuándo fallan en algunos eventos clínico”.

Los autores se dan la tarea de evaluar los probióticos, caracterizándolos y, así mismo, mencionando análisis experimentales sobre estos; de igual manera, comentan sus mecanismos de acción y las aplicaciones clínicas y las posibles áreas nuevas en las que este

tipo de organismo pueda tener alguna efectividad. Finalmente, muestran una Guía para la Evaluación de los Probióticos, dada por la Organización Mundial de la Salud, mostrando una manera óptima de evaluar los probióticos con respecto a la eficacia y seguridad, si se plantea alguna nueva posible indicación o uso.

A continuación, se mencionan los pasos a seguir de la Guía para la Evaluación de los Probióticos:

- Selección de cepas probióticas para su utilización en seres humanos.
- Caracterización biológica.
- Seguridad.
- Eficacia.
- Especificaciones.

Beltrán y sus colaboradores (2015), en el estudio realizado titulado: “Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica”, plantean la necesidad de:

“Brindar una guía de práctica clínica basada en la evidencia más reciente para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica teniendo en cuenta la efectividad y seguridad de las intervenciones dirigidas a pacientes, personal asistencial, administrativo y entes gubernamentales de cualquier servicio de atención en Colombia”.

Por eso, que los autores crean la guía a base de la investigación, por medio de un cuestionario realizado a expertos y pacientes, donde se presentaron preguntas clínicas relevantes, comparando y dirigiéndose por las guías ya existentes tanto a nivel nacional como internacional. Las preguntas se basaron específicamente en la evaluación diagnóstica y tratamiento, con el fin de realizar la guía para, en el futuro, darle un mejor abordaje a la enfermedad.

### **Antecedentes Nacionales**

En un trabajo de investigación llamado “Escalamiento a nivel semi-industrial de la producción de una bebida de agua de coco (*Cocos nucifera L.*) microfiltrada adicionada con

el cultivo probiótico *Lactobacillus paracasei subsp.paracasei*” por Hernández (2017), se realiza una exhaustiva investigación, planteando el posible desarrollo de un nuevo producto a base de probióticos, con el fin de brindar un producto alimenticio que llame la atención de la población y que tenga distintos beneficios en el organismo, por parte de la adición del *Lactobacillus*.

En una publicación realizada por el diario La República, en el 2017, titulada: “Hígado graso afecta hasta un 40% de la población”, el director del Centro de Enfermedades del Hígado (CEH), Juan Pablo Garbanzo, reporta la cantidad de personas que padecen de esta enfermedad en el país. Alrededor del 30-40% de la población se ve afectada, con un reporte de 1.094 personas fallecidas entre los años 2012 y 2015, concluyendo que esta enfermedad es sumamente silenciosa, ya que la mayoría no sabía de su condición y, así mismo, se recomienda el chequeo de este órgano al menos cada dos años.

### **Proyecciones**

- Se procurará evidenciar los beneficios del uso de los probióticos en la enfermedad de hígado graso, con respecto a su efectividad en la disminución de los factores relacionados con la patología.
- Se pretende brindarles, a la población que padece de la afección y a los profesionales de la Salud, nuevas alternativas del tratamiento de la enfermedad, para disminuir efectos secundarios y mejorar su calidad de vida.
- Se desea generar una línea de investigación en cuanto al tema, para que se realicen otros estudios sobre tratamientos innovadores para la afección.

## **CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA**

El sistema digestivo está constituido por una gran cantidad de órganos, los cuales poseen diversas funciones para cumplir una correcta digestión, alimentación, nutrición y.

por ende. eliminación de material que el organismo no requiere. Se puede mencionar desde la boca, esófago, estómago, intestino delgado. el cual tiene distintas porciones con funciones específicas, intestino grueso, recto hasta las glándulas anexas como el páncreas, hígado y vesícula biliar, todas estas unidas con un mismo propósito y objetivo. (Ira, 2016).

El sistema es el encargado de convertir el alimento en porciones pequeñas. y que estas moléculas pasen al organismo para cumplir diversas funciones. Al ingresar al tracto digestivo, los alimentos tienen cambios por medio de la ruptura mecánica y de la digestión química; finalmente los productos obtenidos de la degradación de los alimentos se absorben a través de la pared intestinal y así llegan hasta la sangre, los que se transportan a los tejidos del organismo, con el fin de que sean utilizados o almacenados, mientras los elementos no funcionales se eliminan en forma de heces. (Reiriz, 2008).

Las funciones principales del sistema digestivo son:

- Ingestión de alimentos.
- Transporte de los alimentos a lo largo del tubo digestivo, a una velocidad adecuada, para que se produzca una digestión y absorción óptimas.
- Secreción de líquidos, sales y enzimas digestivos.
- Digestión de los alimentos.
- Absorción de los productos resultantes de la digestión.
- Defecación.

### **Anatomía del Hígado**

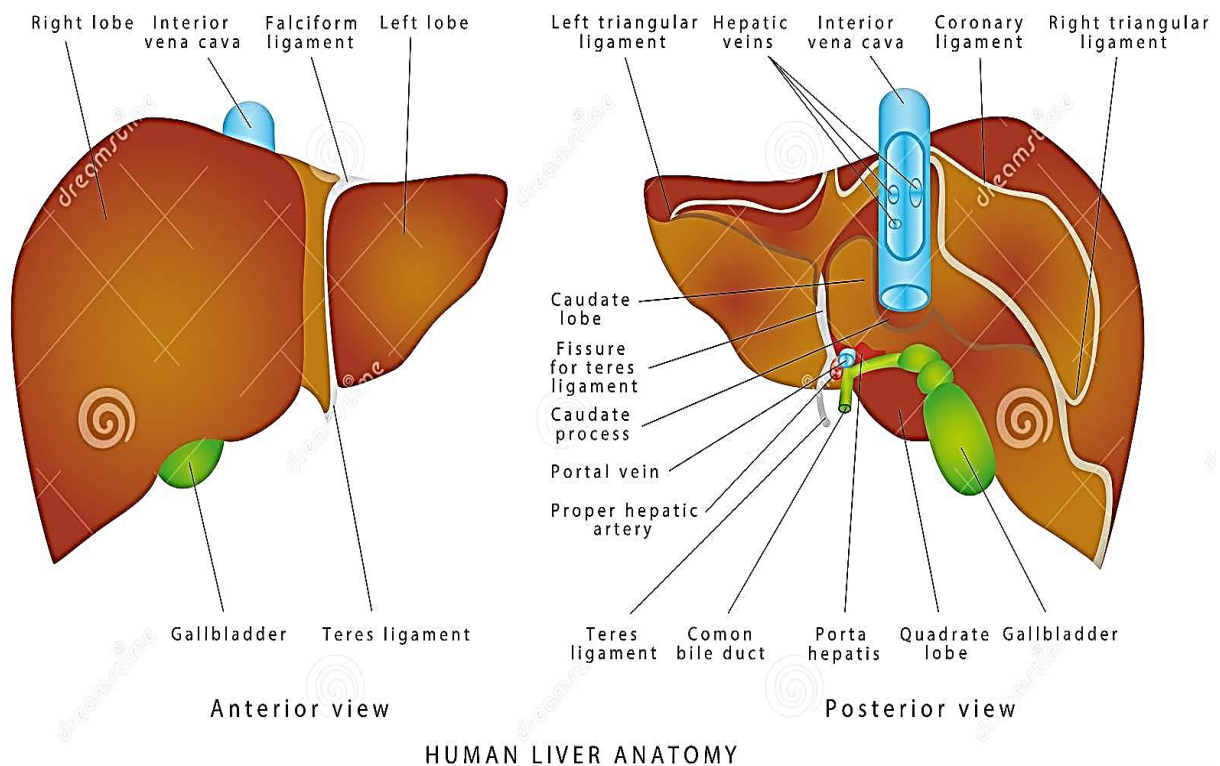
El hígado pertenece al sistema digestivo; está cubierto por el diafragma y por la caja torácica; se encuentra localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen, específicamente entre las costillas 7 y 11, ocupando en su mayoría el hipocondrio derecho y así mismo, el epigastrio superior, extendiéndose hasta el hipocondrio izquierdo en una porción menos significativa. Cabe destacar que el órgano se encuentra hacia abajo en posición fija, debido a la influencia de la gravedad. (Moore, Dalley & Agur, 2018).

Está compuesto por lóbulos, izquierdo y derecho respectivamente; así mismo, los lóbulos accesorios que son el cuadrado y el caudado. En el hígado se encuentra la tríada portal, la cual está formada por la vena hepática, la arteria hepática y el conducto colédoco,

que le brindan la irrigación al órgano para su correcto funcionamiento. Posee un peso aproximado de 1500 g y abarca un 2,5% del peso total de un adulto; el hígado posee una glándula llamada vesícula biliar, la cual cumple la función de almacenamiento de la bilis, que es producida por el hígado cuando el individuo se alimenta. (Moore *et al.*, 2018).

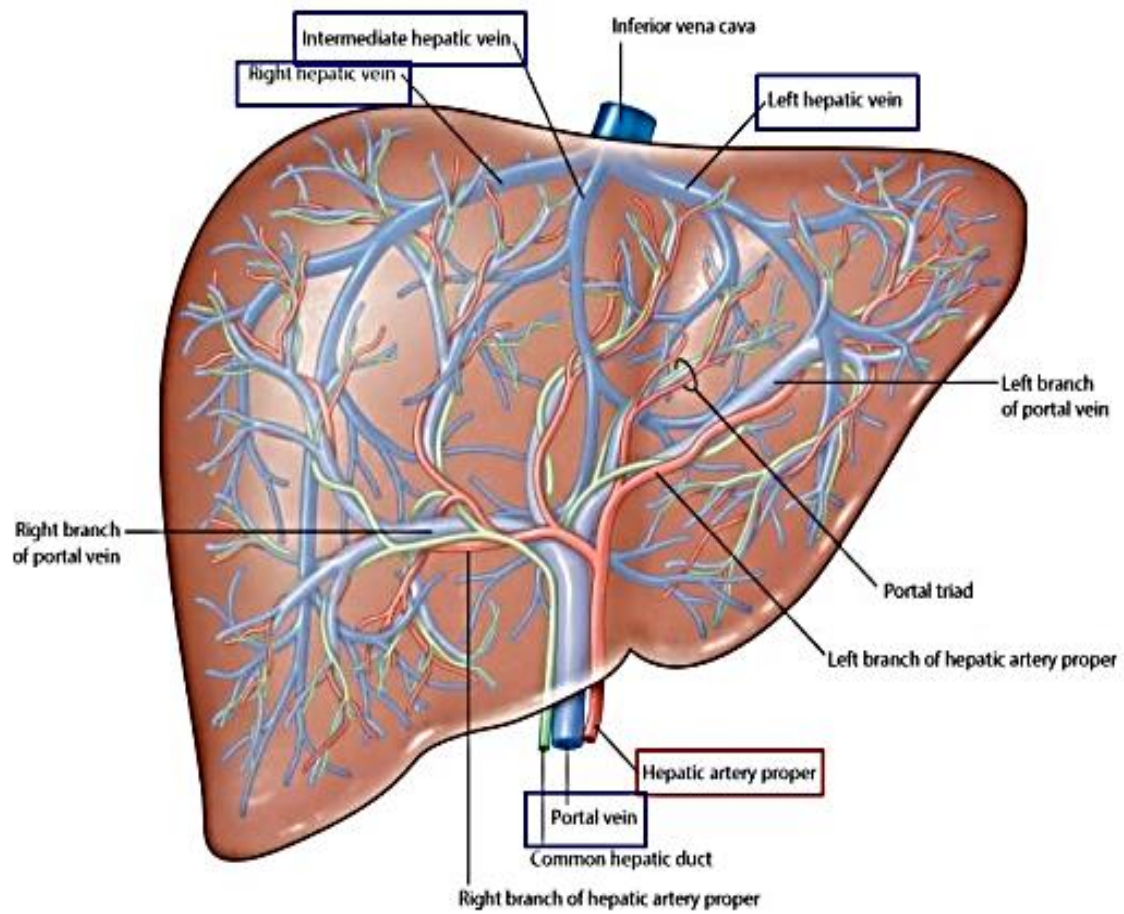
El hígado se encuentra cubierto por una capa fibrosa denominada cápsula de Glisson, sumamente delgada y resistente, se adhiere al peritoneo en la parte exterior y en su porción interna envía conjuntos de tabiques de los lobulillos. Tiene forma semiovoidea, dándole lugar a los lóbulos principales, y posee un color pardo o marrón. En el parénquima hepático, el cual rodea el espacio portal, es en donde se logra encontrar la célula funcional del órgano llamada hepatocito. (Tortora & Derrickson, 2013).

**Figura 1. Anatomía del Hígado**



Nota: Shevkunov.

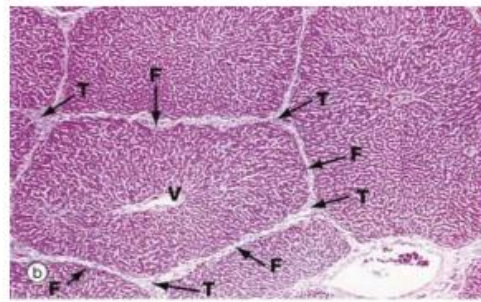
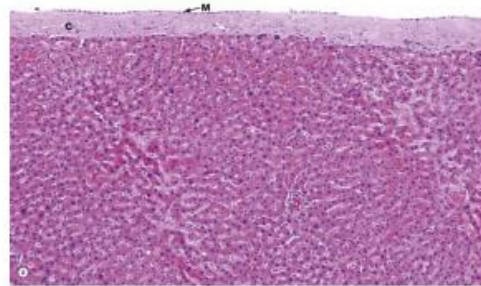
Figura 2. Vascularización Hepática



Nota: Ortiz (s.f.).

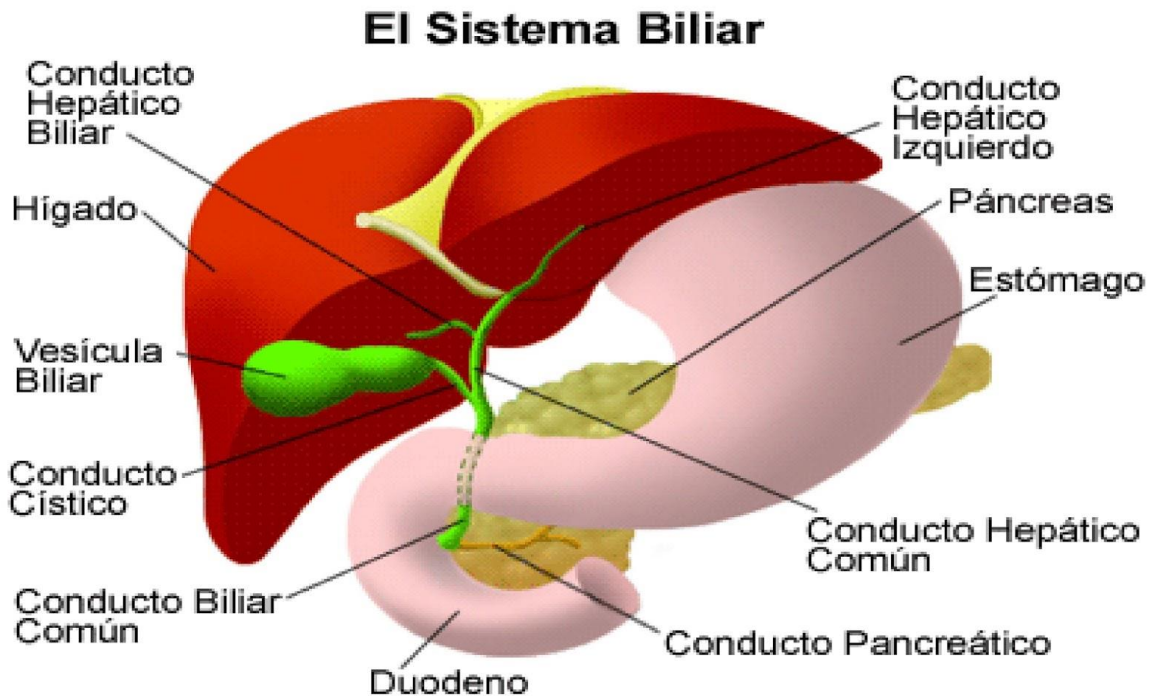
### Figura 3. Histología Hepática

- ▶ Recubierto por peritoneo visceral
- ▶ Cápsula fibrosa (Glisson)
- ▶ Septos fibrosos



Nota: Ortiz (s.f.).

**Figura 4. Sistema Biliar Hepático**



Nota: Purotip, Ciencia y Salud.

### **Fisiología del Hígado**

El hígado es un órgano multifuncional; además de tener funciones digestivas y excretoras que se relacionan con la formación de bilis, participa en los procesos metabólicos del organismo; esto se debe tanto a su posición estratégica como a sus funciones metabólicas. Se caracteriza por cumplir con la regulación de la homeostasis calórica y el metabolismo proteico; así mismo, el hígado desempeña una función importante en el metabolismo de hormonas, xenobióticos y vitaminas, incluyendo su almacenamiento y, por último, en la respuesta inmunitaria. (Ira, 2016).

El hígado puede mantener un funcionamiento de un 10 a un 20% para mantener la vida; sin embargo, no cumplirá con todos los requerimientos de la misma manera, y este órgano tiene la capacidad de regenerarse. El hígado se conoce como un órgano imprescindible en acciones metabólicas de la mayoría de las funciones metabólicas del organismo. Las principales funciones del hígado son:

1) Metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas.

- 2) Almacenamiento y activación de vitaminas y minerales.
- 3) Formación y excreción de la bilis.
- 4) Conversión de amoníaco a urea.
- 5) Metabolismo de los corticoesteroides.
- 6) Desintoxicación de sustancias como drogas, alcohol y compuestos orgánicos.
- 7) Sirve como filtro y cámara de inundación.

(Mahan & Reymond, 2017).

Este órgano posee alrededor de 1500 funciones químicas, las cuales se pueden dividir según su mecanismo, ya sea secretor u excretor. Cabe mencionar algunas de las sustancias importantes que se sintetizan por medio del hígado, como son las proteínas, lípidos, colesterol y las excretadas como bilis, ácidos biliares y bilirrubina. También sus funciones se pueden clasificar en metabólicas, de almacenamiento, destoxificación e inmunológicas. (Segarra, 2006).

#### **Funciones Metabólicas**

- Participa en la síntesis de proteínas plasmáticas, donde el hígado toma los aminoácidos provenientes de los alimentos o los que vienen de los músculos, pasan por la vena porta. Este proceso continúa con la desaminación de estos compuestos, trasladando grandes cantidades de amoniaco a la sangre, los cuales son eliminados por medio de la urea, que también es sintetizada por este órgano, evitando la toxicidad del organismo.
  - En la síntesis de ácidos grasos en su conversión a lipoproteínas, fosfolípidos y colesterol.
  - En el metabolismo de los carbohidratos, para mantener niveles de glicemia.
- (Segarra, 2006).

#### **Funciones de Almacenamiento**

- Almacenamiento de glucógeno.

- Depósito de vitaminas liposolubles.  
(Segarra, 2006).

### **Funciones de Destoxificación**

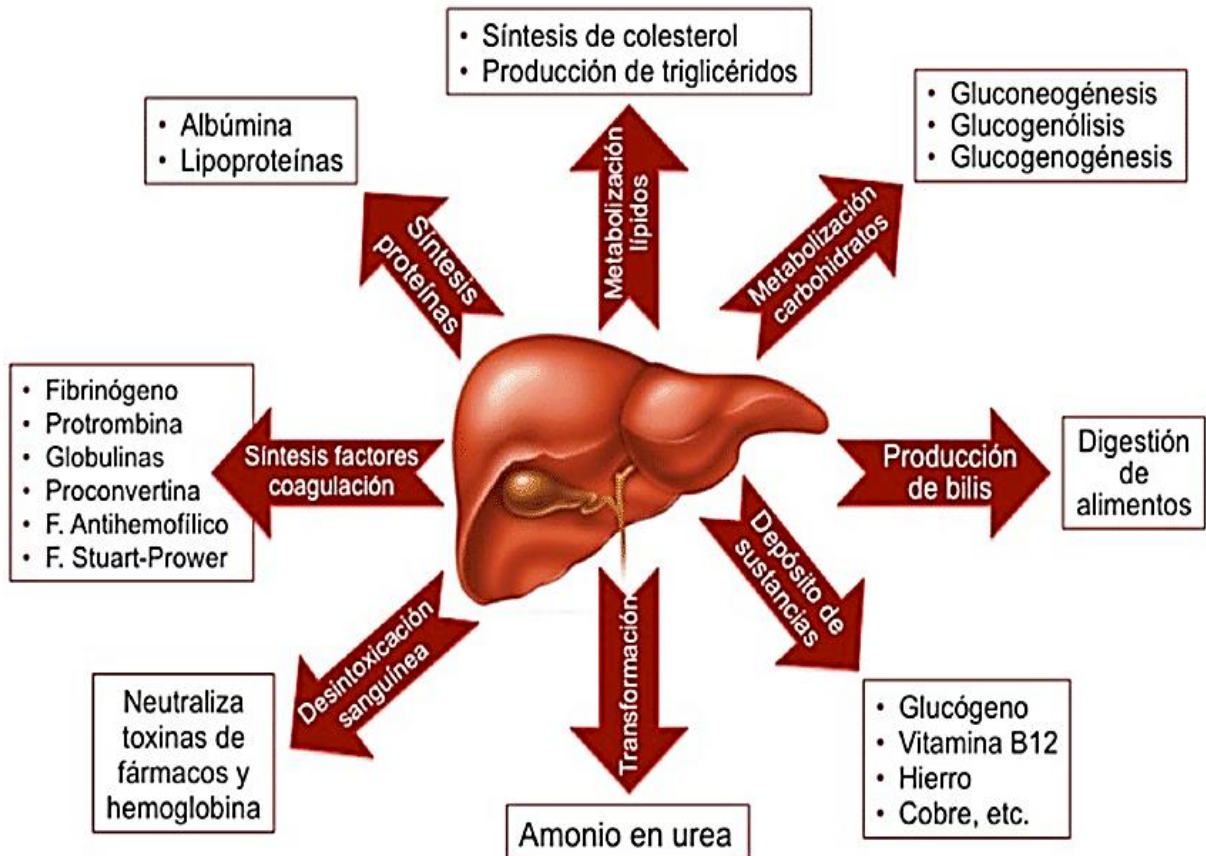
- Favorecen la excreción de fármacos.
- El hígado participa en las múltiples reacciones, para que los fármacos o productos químicos se vuelvan hidrosolubles y se puedan eliminar oportunamente.  
(Segarra, 2006).

Tabla 1. Principales Funciones del Hígado

<u>Principales funciones del hígado</u>
• <b>Formación y secreción de la bilis</b>
• <b>Metabolismo de los nutrimentos y de las vitaminas</b>
Glucosa y otros azúcares
Aminoácidos
Lípidos
Ácidos grasos
Colesterol
Lipoproteínas
Vitaminas liposolubles
Vitaminas hidrosolubles
• <b>Inactivación de diversas sustancias</b>
Tóxicos
Esteroides
Otras hormonas
• <b>Síntesis de proteínas plasmáticas</b>
Proteínas de fase aguda
Albúmina, globulinas (50%)
Factores de coagulación (protrombina, fibrinógeno)
Proteínas fijadoras de esteroides y fijadoras de otras hormonas.
• <b>Almacenamiento</b>
Glucógeno
Vitaminas A, D, E, K, B <sub>12</sub>
Hierro y cobre
• <b>Funciones inmunológicas</b>
Células de Kuffer

Nota: Segarra (2006).

**Figura 5. Esquema de la fisiología del hígado**



Nota: Ottone (2017).

### **Fisiopatología de la Enfermedad de Hígado Graso**

Del Valle y sus colaboradores (2015) brindan la nomenclatura según términos empleados en esta enfermedad:

- Hígado graso (término general): cuando no es causada por el consumo de alcohol se conoce como hígado graso no alcohólico (HGNA).
- Esteatosis hepática: acumulación de grasa en el hígado; sinónimo de hígado graso.
- Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): cuando la acumulación de grasa en el hígado va unida, además, a un fenómeno inflamatorio.

- Esteatohepatitis metabólica: término propuesto para describir el hígado graso con evidencia de un daño celular que va en progreso sin una causa determinada, pero con asociación al síndrome metabólico.

### **Factores de Riesgo**

Esta enfermedad se relaciona con padecimientos como diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión. Actualmente se constata una epidemia de diabetes y obesidad a nivel mundial. La causa exacta de la patología sigue siendo desconocida, y se puede afirmar casi con certeza que no se desarrolla de igual manera en todos los pacientes. Ciertamente está estrechamente vinculada a las afecciones anteriormente mencionadas; no todos los pacientes que padecen estas afecciones tendrán la enfermedad, y a la inversa, no todos los pacientes con hígado graso sufren de una de estas condiciones. (Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología, 2012).

Existen otro tipo de factores de riesgo que pueden desencadenar la enfermedad de hígado graso. El uso excesivo de algunos fármacos como: corticoides, hormonas (estrógenos), anticancerígenos, antiarrítmicos, antirretrovirales; cabe mencionar de igual manera otros factores no tan comunes como las alteraciones anatómicas del intestino, infecciones como las hepatitis (hepatitis C), VIH, hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico. entre otras situaciones que pueden desencadenar el padecimiento. (Puri & Sanyal, 2013).

Por otra parte, se pueden mencionar factores no relacionados con condiciones de la salud; los aspectos étnico-genéticos y ambientales parecen influir en la evolución; se dice que los pacientes afroamericanos tienen menor prevalencia de EHGNA y la fibrosis no tiende a ser severa, a pesar de poseer un grado similar de obesidad, esteatosis hepática e insulinoresistencia en comparación con pacientes caucásicos, descendientes hispanos. (Botero *et al.*, 2016).

Esto se ha investigado a grandes rasgos, debido a las grandes diferencias con respecto a los estilos de vida a nivel étnico y cultural; los datos arrojan resultados como que la prevalencia de hígado graso no alcohólico en los hispanos es del 45%, mientras que los afroamericanos se mantienen en un 24%; así mismo, los caucásicos muestran una prevalencia intermedia del 33%. Se puede analizar que las poblaciones tienden a tener diferentes grados

de resistencia a la insulina, de adiposidad central visceral y del índice de masa corporal; también se deben tomar en cuenta los genes y los factores socioeconómicos, debido al tipo de dieta, el ejercicio y el entorno. (Botero *et al.*, 2016).

El género es un factor justificable, debido al efecto protector hepático que poseen los estrógenos, lo que quiere decir que es más común en hombres que en mujeres; este efecto logra facilitar además la función de la insulina. Es así como se relaciona el género en esta patología ya que, si bien se dice que los estrógenos protegen el órgano, otras hormonas como los andrógenos tienen un efecto sumamente negativo, ya que tienen la capacidad de agravar un cuadro de enfermedad de hígado graso. (Botero *et al.*, 2016).

La obesidad es un factor predisponente para adquirir la EHGNA, al producir una acumulación de grasa en el hígado de manera anormal y excesiva en forma de triglicéridos, los cuales son resultado de la lipólisis en un 60%, de la lipogénesis de novo un 26%, y un 15% de la dieta en forma de quilomicrones, donde también existe un desequilibrio significativo en los ácidos grasos. Existen alimentos que poseen aditivos que incurren en la alteración metabólica y empeoran la situación de cada caso; hay evidencia con respecto al consumo de fructosa, la cual ocasiona un aumento de la lipogénesis de novo, dislipidemias, resistencia a la insulina y obesidad con depósito de grasa central. (Botero *et al.*, 2016).

Si bien es cierto los factores genéticos, ambientales, entre otros, se deben tomar en cuenta en este tipo de patologías, de igual manera existen otros tipos de factores de riesgo que recientemente han sido investigados. La microbiota intestinal cumple una serie de funciones indispensables en todo el sistema digestivo, incluyendo los órganos accesorio, al existir un posible cambio en la microbiota intestinal y los antioxidantes puede desencadenar daños a nivel hepático, debido a una absorción acelerada, o también a la malabsorción de la fructosa y otros componentes. (Botero *et al.*, 2016).

**Tabla 2. Clasificación de las diferentes causas asociadas con la EHGNA**

<i>Enfermedades genéticas y metabólicas</i>
Obesidad
Diabetes mellitus
Hiperlipemia
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofia
Enfermedad de Weber Christian
Hemocromatosis
Enfermedad de almacenamiento de esteres de colesterol
<i>Fármacos</i>
Corticoides
Estrógenos
AINE
Antagonistas de calcio
Amiodarona
Tamoxifeno
Tetraciclina
Cloroquina
Antirretrovirales
Perhexilina
<i>Toxinas ambientales</i>
<i>Condiciones extrahepáticas</i>
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano
Hipotiroidismo
Síndrome de ovario poliquístico
Embarazo
Enfermedades neoplásicas
<i>Condiciones nutricionales</i>
Bypass yeyuno-ileal
Nutrición parenteral total
Ayuno prolongado
Malnutrición proteica
Dieta rica en carbohidratos
<i>Infecciones</i>
Hepatitis B y C
Infección por VIH

Nota: García *et al.* (2013).

La enfermedad de hígado graso se define como: la afección del hígado que se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos, desencadenando malestares e incluso otras enfermedades a largo plazo. Esto puede deberse a diferentes factores que logran dar lugar a la patología. Puede ser de origen alcohólica o no alcohólica, con un espectro clínico patológico bien definido, conocido como enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica. (Del Valle, Piñera, Sánchez & Díaz, 2015).

La diferencia entre hígado graso alcohólico y no alcohólico radica en las causas de la enfermedad; como esta lo dice, la ingestión excesiva de alcohol produce la hepatopatía grasa de origen alcohólica, la cual consiste en la descomposición de una gran cantidad del alcohol que se ingiere para que sea eliminado del cuerpo, pero se producen sustancias dañinas que el cuerpo almacena, y así es como dañan las células del hígado, hay inflamación y no se relaciona alguna otra causa, mientras la no alcohólica es meramente genética, o se le atribuye a circunstancias fisiológicas dañadas por el estilo de vida del paciente. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

La hepatopatía grasa es causada por la disfunción metabólica, afectando todas las funciones que cumple el hígado como tal. Existen distintas condiciones de la enfermedad, en las que se pueden encontrar: la esteatosis simple, que no parece ser una condición progresiva y que se da por la infiltración de grasa del hígado, y la esteatohepatía no alcohólica, que causa la inflamación y necrosis de los hepatocitos, la cual tiene la posibilidad de evolucionar a cirrosis. (Grossman & Mattson, 2014).

Se inicia, en primera instancia, con la acumulación de materia grasa en el hígado, lo que conduce a la producción del estrés oxidativo que causa la inflamación del tejido. La resistencia a la insulina es la que lleva a cabo la acumulación de grasa, que al mismo tiempo produce la acumulación de triglicéridos en el hígado. La recolección excesiva de estos productos en el hepatocito da como resultados cambios a nivel de la mitocondria, que lleva a la falla funcional y una sobreproducción de radicales libres, los cuales son los causantes de producir estrés oxidativo. Todo este proceso induce la respuesta inflamatoria con el riesgo de producir fibrogénesis. (Botero *et al.*, 2016).

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se puede clasificar de la siguiente manera, según Illnait (2011):

1. Primarias: cuando forman parte del síndrome metabólico o están asociadas a la diabetes mellitus o
2. Secundarias: a trastornos nutricionales (nutrición parenteral, pérdida rápida del peso corporal, inanición y cirugía de bypass intestinal), medicamentosas (glucocorticoides, estrógenos, tamoxifeno, metotrexate, amiodarona ASA, tetraciclina intravenosa, cocaína, hipervitaminosis A, diltiazem), tóxicas (hongos

tóxicos, derivados del petróleo, fósforo, toxina de *Bacillus cereus*), metabólica (lipodistrofia, enfermedad de Weber–Cristian, enfermedad de Wilson) y otros (enfermedad inflamatoria intestinal, HIV, diverticulosis del intestino delgado con crecimiento bacteriano).

### **Posibles Síntomas**

La enfermedad de hígado graso por lo general es asintomática; es una enfermedad silenciosa. Algunos pacientes refieren cansancio o molestias abdominales anormales y, de igual manera, algunos podrían presentar inflamación del órgano, por lo que el hígado logrará aumentar su tamaño, y el médico podrá notarlo durante la exploración; así mismo, algunos podrían presentar ictericia (cambio en la pigmentación de la piel, ojos y uñas a un color amarillento). Es importante que se tomen en cuenta otros factores, para poder diagnosticar al paciente, como los exámenes correspondientes ante alguna alteración hepática. (Herrine, 2016).

### **Patogenia**

La patología se intenta explicar mediante hipótesis, con respecto a hechos histológicos y mecanismos de la enfermedad; se divide en 4 diferentes teorías:

1. Se menciona la teoría de los dos golpes, la cual explica que ocurren cambios histológicos que expresan 2 mecanismos que se dan sucesivamente; el primer suceso se denomina "primera agresión", que consiste en la acumulación de grasa en el hepatocito, y seguidamente la "segunda agresión" que se relacionaría con el estrés oxidativo, la peroxidación de los lípidos, la producción de aldehído malónico, de 4-hidroxinonenal, de citoquinas proinflamatorias, la activación de la células estrelladas del hígado, y finaliza con el estímulo de la fibrogénesis. (Arus, Cand, Herrera, León & Nasiff, 2007).

La acumulación de grasa se da por diversas razones, entre las cuales se pueden mencionar:

- Disminución de la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

- Disminución de la betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos.
- El aumento del flujo de ácidos grasos al hígado, que permite su captación. La fuente de estos triglicéridos es endógena (tejido adiposo) y exógena (absorción intestinal).
- Incremento de la síntesis endógena de los triglicéridos, por la esterificación de los ácidos grasos que capta el hepatocito.
- La lipoperoxidación se da debido a un aumento de la producción de radicales libres que favorecen el estrés oxidativo. Este último proceso culmina con la activación de la cascada inflamatoria y de células que intervienen en la inflamación.

(Arus *et al.*, 2007).

2. Variabilidad genética: se enfoca en la variabilidad biológica y las diferencias del desarrollo progresivo de la enfermedad; en la variabilidad genética se han demostrado diferentes polimorfismos genéticos, la cual es el principal mecanismo planteado (polimorfismo genético del citocromo microsomal P450 2E1, 4A47, 4A48,19 del promotor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), o del promotor de la interleuquina 10 y los polimorfismos de genes que codifican las proteínas implicadas en la generación de metabolitos reactivos de oxígeno, las defensas antioxidantes y las citocinas). (Arus *et al.*, 2007).
3. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es una hipótesis que visualiza el crecimiento bacteriano por encima de lo normal en el intestino delgado, lo cual provoca una endotoxemia, causando que las toxinas lleguen al hígado por vía portal y estas desencadenan elevadas concentraciones del factor de necrosis tumoral (TNF-a). Puede existir un daño directo mayor al hepatocito si se toma en cuenta el aumento de la sensibilidad a endotoxinas y citoquinas, lo cual eleva la producción de radicales libres, que a su vez también favorece el estrés oxidativo. (Arus *et al.*, 2007).
4. La insulinoresistencia se asocia ampliamente con la enfermedad de hígado graso, debido a que el fenómeno favorece la acumulación de ácidos grasos libres en el

hígado, los cuales funcionan dentro del hepatocito como sustratos e inductores de las lipoxigenasas del citocromo mitocondrial, aumentando los niveles de citocromo P450 2E1, por lo que se da la elevación de la producción de radicales libres. Simultáneamente, se desarrolla una predisposición al estrés oxidativo, y se favorece la peroxidación de los lípidos de membrana del hepatocito. Además, se sabe que el TNF-a posee un papel sumamente importante en los mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina, para el desarrollo de la EGNAH. Por otro lado, la obesidad central se ha asociado con altos niveles de TNF-a; la misma se refleja por un mayor índice cintura/cadera (considerado como predictor de esteatosis hepática). (Arus *et al.*, 2007).

Estos mecanismos son los más comunes por los que se desarrolla la enfermedad, asociándolos a factores que puedan predisponer al paciente de adquirir la afección. Por otro lado, se puede dar la combinación de varios mecanismos, los cuales se pueden evidenciar en los modelos siguientes:

1. En la diabetes mellitus tipo 2 aumentan los ácidos grasos libres captados por el hepatocito, asociándose directamente al mecanismo de la insulinoresistencia. Así mismo, se incrementa el CYP2 E1 y, de igual manera, se puede dar un síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, que provoca un elevado nivel de TNF-a.
2. En la obesidad, se toman en cuenta el aumento de los ácidos grasos libres, dependiendo de la resistencia a la insulina, el posible daño hepático producido por endotoxinas y por un incremento del TNF-a. En el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, causado por cirugías indicadas para el tratamiento de la obesidad, se genera el paso de toxinas, citoquinas al sistema porta, y se desencadenan así los efectos del TNF-a sobre el hepatocito. Puede existir una pérdida repentina de peso, donde se predispone al desarrollo de la enfermedad de hígado graso, dada por el aumento de la lipólisis, que trae como consecuencia un incremento de los ácidos grasos libres, y de los niveles de CYP2 E1 y de la afectación del glutatión mitocondrial. (Arus *et al.*, 2007).

## **Complicaciones y Patologías Secundarias a la Enfermedad de Hígado Graso**

Generalmente, la patología tiende a no tener un pronóstico bueno para el paciente, por lo que los síntomas prevalecen, e incluso empeoran el cuadro. La fibrosis es un factor sumamente importante, debido a que es la principal razón de que se agrave la enfermedad. Cabe mencionar que el avance de la fibrosis es lento, y puede tardar años o incluso décadas. Son pocos los casos en los que se revierte la fibrosis; en otras personas, en cambio, la patología avanza y se da la acumulación del tejido fibroso en el hígado, produciendo cirrosis. (Feldstein *et al.*, 2019).

### **Cirrosis**

La cirrosis es la principal complicación derivada del hígado graso no alcohólico y de la esteatosis hepática no alcohólica; alrededor del 20% de individuos con esteatosis hepática no alcohólica desarrollan una cirrosis, que se trata de la cicatrización en etapa terminal del hígado, más conocida como fibrosis. La enfermedad se produce en respuesta a un continuo daño a nivel de hígado, como la inflamación en la esteatosis hepática. Se produce como un mecanismo de defensa, ya que el objetivo principal del órgano es erradicar la inflamación produciendo, así, áreas de cicatrización, derivando la fibrosis. Como la inflamación se da de manera continua, la fibrosis se expande para abarcar cada vez más tejido hepático. (Picco, 2018).

La cirrosis es una de las causas más frecuentes de muerte, causada por enfermedades adquiridas como la EHGNA, el abuso de alcohol y las hepatitis virales. Esta condición implica la adquisición de características específicas en el hígado, las cuales son:

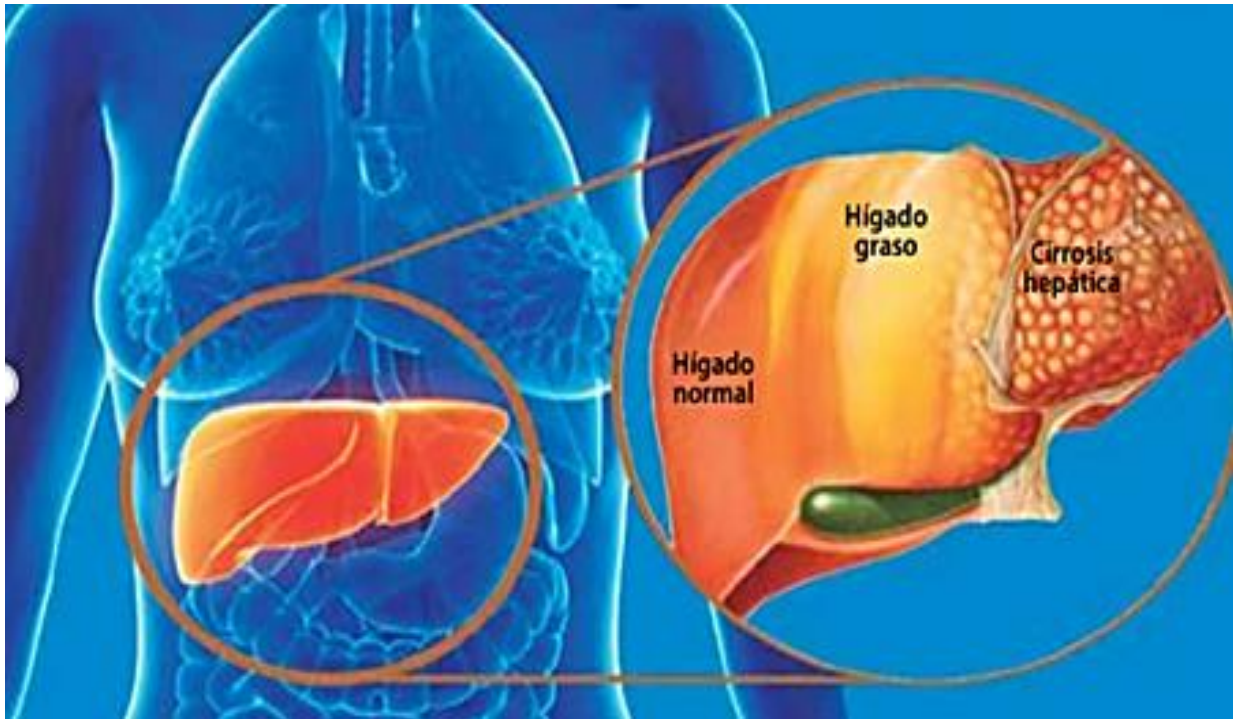
- Formación de puentes fibrosos septales en forma de bandas o de cicatrices, que unen un espacio porta con otro o con venas hepáticas terminales con respecto a este punto. Cabe destacar que el daño del parénquima y la fibrosis son difusos, extendiéndose a través del hígado, y la presencia de fibrosis es el elemento característico del daño progresivo del hígado.

- Proliferación hepatocitaria en condición fibrosa, que produce los nódulos parenquimatosos; estos nódulos son parte del diagnóstico y denotan el equilibrio entre la actividad regenerativa y la cicatrización constrictiva.
- También las alteraciones en la estructura del hígado, donde se visualizan malformaciones entre las interconexiones entre el flujo vascular y los canales de salida de la vena hepática. (Pedone, 2013).

Si este proceso no se trata de manera oportuna y en un tiempo determinado, la cirrosis puede producir efectos como:

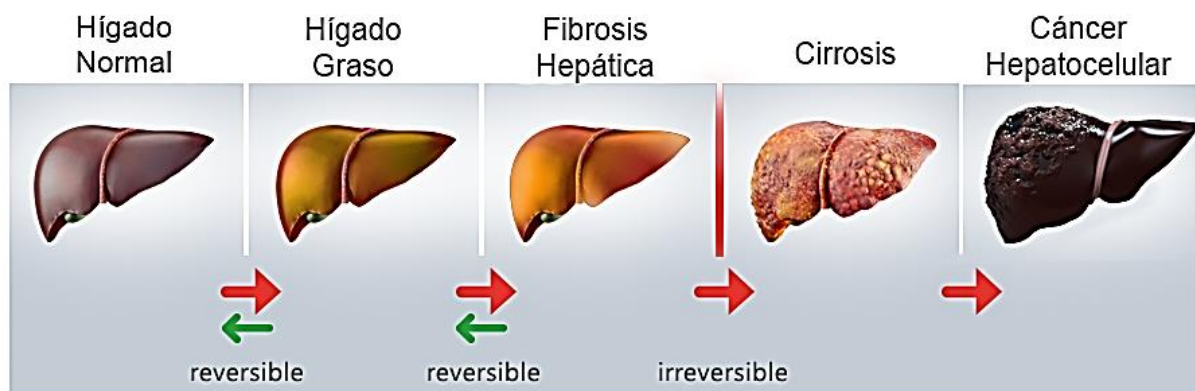
- Ascitis (acumulación de líquido en el abdomen),
- Inflamación de las venas en el esófago (várices esofágicas) que pueden romperse y producir hemorragias.
- Encefalopatía hepática, que es cuando el sistema nervioso se ve afectado, cuando el organismo pierde la capacidad de eliminar sustancias de desecho o sustancias tóxicas, acumulándose y degenerando el cerebro poco a poco.
- Cáncer de hígado, el cual es caracterizado por ser una condición sumamente mortal y con dificultades, ya que se diagnostica siempre en etapa avanzada, y es más difícil de tratar.
- Insuficiencia hepática en etapa terminal, lo que significa que el hígado no tiene la capacidad de cumplir todas sus funciones. (Picco, 2018).

**Figura 6. Evolución Patológica de un Hígado Graso**



Nota: Academia Nacional de Medicina (2015).

**Figura 7. Proceso evolutivo de la Enfermedad de Hígado Graso**



Nota: Lombardo (2019).

## Diagnóstico

Para el óptimo diagnóstico de cualquier hepatopatía se requiere una serie de análisis bioquímicos, con el propósito de evaluar y controlar a los pacientes que podrían presentar alguna afección hepática. Existen las pruebas enzimáticas, que miden la cantidad de enzimas producidas por el hígado y, con ello, la cuantificación de la función hepática. Existe otro tipo de análisis, donde se encuentran las de concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, que son denominadas pruebas de cribado de enfermedades hepatobiliares. (Mahan *et al.*, 2017).

La enfermedad de hígado graso se caracteriza por ser una afección silenciosa; esto quiere decir que no causa síntomas en la mayoría de los casos; por lo general se detecta cuando se realizan pruebas por otras razones; algún control médico donde se indica un problema en el hígado, en caso de que exista una apariencia anormal del hígado en una ecografía o si tiene un análisis de enzimas del hígado con resultados fuera de rangos normales (Picco, 2018). Las pruebas que se realizan para poder tener el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad incluyen lo siguiente:

### Pruebas de sangre

- Hemograma completo, el cual es un cultivo sanguíneo que logra identificar las tres células indispensables del sistema inmune y sanguíneo. Se logran cuantificar y evaluar datos como el tamaño y comportamiento de los eritrocitos o glóbulos rojos, glóbulos blancos (leucocitos) y las plaquetas, los cuales son elementos indispensables, debido a su importancia en el mantenimiento del sistema inmune, y también, de la salud.
- Análisis de función hepática y de la enzima hepática.
- Hepatitis viral crónica (hepatitis A, hepatitis C y otras).
- Análisis para detección de enfermedad celíaca, debido a su estrecha relación con otras enfermedades hepáticas, incluyendo la de hígado graso y, su vez, que se pueda confundir con alguna de ellas, ya que esta genera cambios importantes a nivel metabólico, que se puede revertir con el simple hecho de no consumir gluten.

- Glucemia en ayuno, que hace alusión a la cantidad de azúcar en sangre antes de ingerir cualquier comida, debido al factor de riesgo que representa la resistencia a la insulina o la diabetes en pacientes con hígado graso.
- Hemoglobina A1C (estabilidad de glicemia).
- Perfil lipídico (colesterol y triglicéridos), que representa un factor de riesgo para la acumulación de grasa para este órgano. (Picco, 2018).

Existen diversos métodos empleados para evaluar la tolerancia a la glucosa: se incluye la relación glucosa/insulina en ayunas y los niveles de sensibilidad a la insulina cuantitativa. El método más completo para cuantificarla se denomina: modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina- (Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance HOMA-IR). Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mg/dl)} / 405.$$

A continuación, se presentan los niveles establecidos con respecto a la sensibilidad y la especificidad:

Prepúberes:

- Niños: 2,67 (sensibilidad 88,2%, especificidad 65,5%),
- Niñas: 2,22 (sensibilidad 100%, especificidad 42,3%).

En adolescentes

- Hombre: 5,22 (sensibilidad 56%, especificidad 93,3%).
- Mujer: 3,82 (sensibilidad 77,1%, especificidad 71,4%).

Otros estudios en niños han definido a nivel mundial que el corte de HOMA-IR sea  $> 4,39.66$ . (Botero *et al.*, 2016).

Se deben analizar las enzimas hepáticas, especialmente de la alanina aminotransferasa (ALAT), donde los estándares o rangos, basados en evidencia, para niveles normales de ALAT son: en niños:  $\leq 25$  U/L y niñas:  $\leq 22$  U/L. Con respecto al perfil lipídico, se evalúan los triglicéridos, el colesterol VLDL y el colesterol LDL que, por lo general, en estos casos

suelen estar altos, con un colesterol HDL bajo. Seguidamente, se pueden mencionar los componentes de autoinmunidad los antinucleares (ANA  $\geq$  1:60), y anticuerpos anti-músculo liso (ASMA  $\geq$  1:40, la citokeratina-18, que es un marcador de la aparición de esteatohepatitis en el paciente. (Botero *et al.*, 2016)

**Tabla 3. Clasificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos**

<i>Colesterol total</i>	
<200 mg/100 ml	Descable
200-239 mg/100 ml	Limitrofe alto
$\geq$ 240 mg/100 ml	Alto
<i>HDL-C</i>	
<40 mg/100 ml	Bajo (<50 mg/100 ml se considera bajo para mujeres)
>60 mg/100 ml	Alto
<i>LDL-C</i>	
<70 mg/100 ml	Óptimo en casos de muy alto riesgo (objetivo mínimo para pacientes con equivalente de CHD)
<100 mg/100 ml	Óptimo
100-129 mg/100 ml	Casi óptimo
130-159 mg/100 ml	Limitrofe alto
160-189 mg/100 ml	Alto
$\geq$ 190 mg/100 ml	Muy alto
<i>Triglicéridos</i>	
<150 mg/100 ml	Normal
150-199 mg/100 ml	Limitrofe alto
200-499 mg/100 ml	Alto
$\geq$ 500 mg/100 ml	Muy alto

Nota: Goodman (2011).

### **Diagnóstico por Imágenes**

La siguiente lista menciona y explica brevemente los procedimientos que se usan para diagnosticar la enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico por medio de imágenes médicas:

- 1. Ecografía:** generalmente es la primera prueba a realizar por el especialista cuando se sospecha de alguna enfermedad hepática. Generalmente, cuando hay presencia de

ictericia o de dolores abdominales localizados en la región del hígado o si hay aumento de la talla de este órgano, se lleva a cabo una ecografía hepática.

**2. Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM):** aunque este tipo de técnicas carece de la habilidad de diferenciar si hay presencia de esteatosis hepática no alcohólica y la enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico, son sumamente útiles.

**3. Elastografía de transición:** es similar a la ecografía; se dice que es una versión mejorada para medir la rigidez del hígado, lo que es un indicador de los niveles de la fibrosis o cicatrización.

**4. Elastografía por resonancia magnética:** es una combinación de las imágenes por resonancia magnética, los cuales crean, por medio de ondas, un tipo de mapa visual que muestra el grado de rigidez en todo el hígado. (Picco, 2018).

Por otra parte, se puede realizar un examen físico como diagnóstico, endoscopías o pruebas de imagen abdominal, ecografía abdominal, resonancia magnética o tomografía computarizada, las cuales suelen utilizarse para diagnosticar o valorar a pacientes con hepatopatías. La prueba de diagnóstico por excelencia es la biopsia hepática, considerada el estándar de oro para la evaluación de la enfermedad ya diagnosticada y, por ende, de la gravedad de la inflamación y la fibrosis hepática. (Mahan *et al.*, 2017).

### **Examen del Tejido Hepático o Biopsia Hepática**

La prueba determinante para un diagnóstico oportuno es la biopsia; después del procedimiento realizado se toma la muestra de tejido para ser estudiada en un laboratorio y, así, lograr detectar signos de inflamación y cicatrización. El proceso quirúrgico suele ser doloroso, aunque los riesgos son sumamente menores. Este procedimiento se lleva a cabo realizando una inserción de una aguja a través de las paredes del abdomen y llegando adentro del hígado. (Picco, 2018).

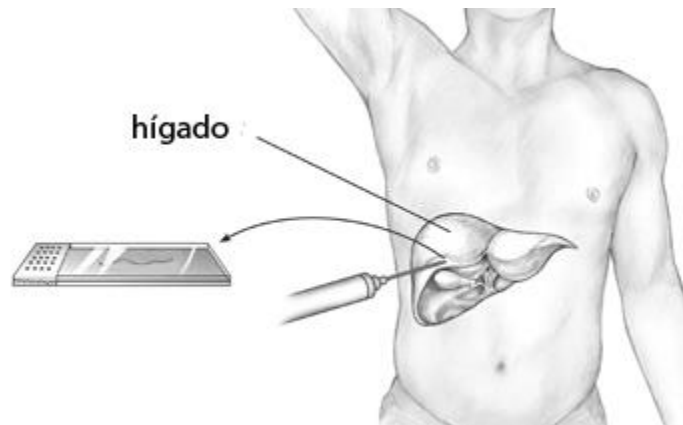
Es importante analizar ampliamente, y a grandes rasgos, las enfermedades relacionadas con un mal resultado en exámenes de sangre, ecografías y otras pruebas, ya que es esencial que se logren descartar enfermedades tratables, así como tener un seguimiento

ordenado y secuencial, que el tratamiento sea supervisado constantemente; se recomiendan lo menos 6 meses y considerar los pronósticos y riesgos a largo y corto plazo, antes de ordenar la biopsia. (Botero *et al.*, 2016).

Ante el diagnóstico de la enfermedad en niños, con los exámenes de sangre respectivos y con la ecografía, al tomar la decisión de realizar una biopsia hepática se deben analizar escenarios que pueden presentar:

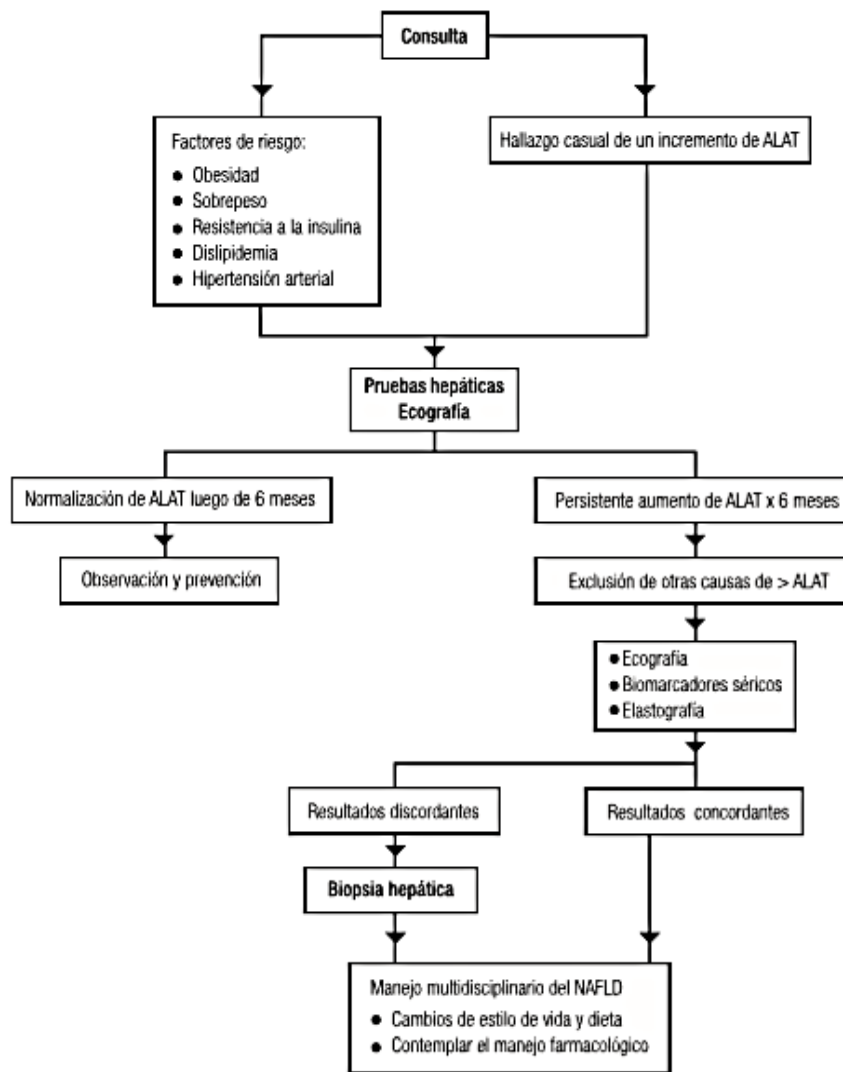
- Menores de 3 años: luego de descartar exhaustivamente enfermedades genéticas, metabólicas o algún síndrome.
- Entre 3 a 10 años: si el paciente es obeso y se descartan enfermedades virales, tóxicas, autoinmunes o metabólicas como la Enfermedad de Wilson.
- En mayores de 10 años: si la ecografía y el hepatograma no han cambiado después de 6 meses de ser tratado con cambios en el estilo de vida, ya sea alimentación o ejercicio, o ambas, y por último si la obesidad es central visceral o hay antecedentes familiares de síndrome metabólico. (Botero *et al.*, 2016).

**Figura 8. Muestra de Tejido de Hígado**



Nota: Mae & Tetri (2016).

**Figura 9. Algoritmo de Diagnóstico de EHGNA**



Nota: Botero *et al.* (2016.)

## Tratamiento

**Tabla 4. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la EHGNA**

<i>Tratamiento no farmacológico</i>
<i>Cambios en el estilo de vida: dieta y ejercicio</i>
Evitar sedentarismo
Dieta equilibrada y rica en fibra vegetal
Ejercicio físico continuado
Evitar pérdida brusca de peso (como en la cirugía bariátrica)
<i>Cirugía bariátrica</i>
<i>Tratamiento farmacológico</i>
<i>Tratamiento de la resistencia a la insulina</i>
Tiazolidindionas
Metformina
Miméticos de incretinas
<i>Fármacos que inducen la pérdida de peso</i>
Orlistat
Sibutramina
Bloqueantes del receptor canabinoide: rimonabant
<i>Hipolipemiantes: estatinas</i>
<i>Agentes citoprotectores y antioxidantes</i>
Pentoxifilina
Ácido ursodesoxicólico
Tocoferol: vitamina E
N-Acetilcisteína
Betalna
<i>Bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II)</i>
<i>Otras opciones terapéuticas en investigación</i>
Antibióticos y probióticos
agonistas de los receptores farnesoides X
Flebotomías y terapia quelante de hierro
Suplementos de Omega 3
<i>Trasplante hepático</i>

Nota: García *et al.* (2013).

### Dieta y Ejercicio

El tratamiento de la enfermedad de hígado graso es sumamente amplio; no existe un fármaco específico para tratar la enfermedad; en su mayoría los médicos se enfocan en los síntomas, con el fin de que estos sean tratados de manera más específica y no permitir que la enfermedad llegue a estadios mortales. Se empieza desde un abordaje dietético, cambios de estilo de vida, abordaje terapéutico con una amplia gama de fármacos, hasta la intervención quirúrgica. (Martin *et al.*, 2013).

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD), visualiza como primera alternativa con respecto al tratamiento para la enfermedad un cambio dietético, para que exista una pérdida de peso que refleje alguna mejoría en la patología. Según las directrices de la AASLD, la esteatosis puede tener una respuesta positiva en el paciente si existe una disminución de peso de un 3 a un 5%, y si se da un 10% puede ser un hallazgo bastante significativo para la afección, ya que puede ser necesaria para mejorar la inflamación del hígado, y que se disminuyan los niveles de necrosis. (Mahan *et al.*, 2017).

La dieta se utiliza con el fin de ocasionar la disminución del peso corporal; es sumamente importante destacar que la pérdida de peso debe ser gradual, ya que, si se da una reducción de peso de manera brusca y de manera excesiva, puede tener un efecto contrario con respecto a la ayuda que se le deseaba proporcionar al sistema metabólico. El objetivo principal, en el inicio del tratamiento dietético, es lograr una pérdida del 10% del peso corporal total en los primeros seis meses, lo que se traduce aproximadamente en una disminución de 450 a 900 g por semana. (Gámez, Mulet, Mulet & Pérez, 2013).

La dieta se basa en un consumo hipocalórico, en los pacientes con sobrepeso, y su composición debe mantener un equilibrio en relación con los requerimientos energéticos diarios. Este tipo de dietas, basadas en un consumo menor de calorías y con un bajo índice glicérico, logran adecuarse y obtener mejores resultados tratando la enfermedad hepática. El principal hallazgo es la disminución de los niveles de insulina a lo largo del día, lo cual parece ser un punto importante de esta ventaja terapéutica. (Gámez *et al.*, 2013).

La distribución porcentual quedaría de la siguiente manera: 30% de grasas, el 15% de proteínas y hasta el 55% de carbohidratos. Cuando se habla de grasas, se enfatiza en que estas deben ser ricas en ácidos grasos insaturados (ácidos oleico, linoleico y linolénico), como los que se encuentran en los aceites vegetales. Se recomiendan, así mismo, los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (Omega-3), que se encuentran en los aceites de pescado, como macarela, jurel, chicharro, atún, sardina, salmón y trucha. Con respecto a las proteínas, se recomiendan las carnes magras de calidad biológica y los carbohidratos de

elección son los provenientes de alimentos integrales: arroz precocido, fideos y pan integrales. (Gámez *et al.*, 2013).

En resumen, debe existir una restricción calórica, cambiar las grasas saturadas por las insaturadas y baja en carbohidratos de los que se absorben muy rápido. El consumo de vitaminas, como la C y E, los betacarotenos y el selenio realizan un efecto antioxidante; algunos elementos como el cobre, zinc, manganeso, magnesio y hierro desempeñan un papel al formar parte de las metaloenzimas importantes en el sistema de reacciones redox del organismo, llevando a cabo una función positiva, para detener paulatinamente el segundo impacto constituido por el estrés oxidativo. (Gámez *et al.*, 2013).

La actividad física es por excelencia un mecanismo con respuestas positivas en el control del peso corporal; el mecanismo de acción se da directamente con un aumento del consumo de calorías, e indirecto, al incrementar, luego de la actividad, la intensidad del metabolismo en reposo. El ejercicio tiene la capacidad de inducir de forma directa la captación de glucosa por el músculo, y para que también exista mayor sensibilidad a la insulina. La contracción muscular produce el incremento del contenido intracelular del calcio y la relación AMP/trifosfato de adenosina, que actúan sobre las proteinquinasas, teniendo el ejercicio, de esta manera, una acción metabólica en el organismo. (Gámez *et al.*, 2013).

La disminución de peso, tanto por el cambio de dieta como del ejercicio o de ambas en conjunto, brinda beneficios en la enfermedad de hígado. Debe existir una erradicación del sedentarismo y realizar ejercicios especialmente los que no son de peso; esto debe ser una recomendación a los pacientes con HGNA por parte de los especialistas; al mismo tiempo que sea combinada con dieta, ya que se refleja un significativo impacto en el metabolismo glucídico, por incremento de la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado que la pérdida de peso y las modificaciones en el estilo de vida han tenido un impacto, no solo clínico, con alteraciones analíticas y la ecografía, sino también en la histopatología de la enfermedad. (Gámez *et al.*, 2013).

**Tabla 5. Recomendación dietética en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico**

<b>Nutriente</b>	<b>Ingesta Recomendada</b>
Energía total	25-35 kcal/kg 1.000-1,200 kcal/día mujeres 1.500-1.800 kcal/día hombres
Restricción Energética	500-1.000 kcal
Proteínas	10-15%
Grasas Totales	20-35 % ET
Grasa Saturada	Menos de 10% ET
Ácidos grasos polinsaturados	6-11 % ET
Ácidos grasos monoinsaturados	Por diferencia
Omega 3 EPA/DHA	0,5-2 % ET 0,250-2 g/día
Carbohidratos	45-65% Mayor o igual a 50% cereales y granos integrales Menor 10% de azúcares agregados

Nota: Hofmann *et al.* (2018).

Para darle un correcto abordaje terapéutico al paciente, se deben analizar múltiples factores de manera íntegra. En primera instancia es el balance energético y la dieta complementándolo en conjunto con el ejercicio físico; es necesario tomar en cuenta que existe la variabilidad individual con respecto al organismo de cada persona, y que los resultados en la salud pueden ser diferentes. Con respecto al apoyo farmacológico, se debe evaluar de manera clínica, en vista de una respuesta negativa e inefectiva al tratamiento no farmacológico. (Hofmann *et al.*, 2018).

### **Tratamiento Farmacológico**

Actualmente las opciones de tratamiento farmacológico para la enfermedad de hígado graso son sumamente limitadas, debido a que la enfermedad no tiene una cura específica. En la actualidad, la cantidad de fármacos propuestos para el tratamiento de EHGNA es sumamente amplia; esto se debe a los avances existentes en la comprensión de

su fisiopatología. (Delgado *et al.*, 2018). La terapia se basa en diferentes grupos de fármacos que se utilizan en otras patologías, donde se pueden mencionar:

### *Agentes antidiabéticos*

1. Metformina: Es un fármaco antihiper glucemiante; no tiene la capacidad de provocar la liberación de insulina desde el páncreas; se caracteriza por ser uno de los pocos agentes que no producen hipoglucemia, ni siquiera al administrarse en grandes dosis; tampoco actúa de manera significativa en acciones como la secreción de diferentes sustancias como el glucagón, cortisol, hormona del crecimiento o la somatostatina. (Goodman, 2011).

La metformina actúa sobre la disminución de la producción de glucosa a nivel de hígado y aumenta la acción que ejerce la insulina en el músculo y la grasa, su objetivo principal es reducir las concentraciones de glucosa. Con respecto al mecanismo de acción, existen contradicciones por parte de diferentes autores; algunos afirman que la metformina reduce la producción hepática de glucosa, pero, por otra parte, los datos más relevantes indican que posee un efecto sobre reducción de la gluconeogénesis. El fármaco también puede actuar en la reducción de la glucosa plasmática, ya que inicialmente disminuye la absorción de la sustancia en el intestino; cabe destacar que este efecto pueda que no tenga importancia clínica. (Goodman, 2011).

El medicamento pertenece al grupo de las biguanidas, es utilizado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso y obesidad. La metformina se encarga de estabilizar o mejorar la resistencia a la insulina, disminuye la producción de glucosa a nivel de hígado e incrementa su paso al músculo esquelético. Trabaja directamente en el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), citoquina, que interfiere con el receptor de insulina. Así mismo, aumenta la oxidación de ácidos grasos y suprime la lipogénesis. Adicionalmente posee un efecto hepatoprotector directamente de los hepatocitos, y la dosis

utilizada va de 850 mg y 2 g al día por períodos de 16 a 48 semanas. (Gámez *et al.*, 2013).

Este medicamento se logró considerar en la terapia de la afección, debido al papel desempeñado por la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. El mecanismo del fármaco se basa en la activación de la proteína AMPK, llevando a cabo un aumento de la b-oxidación hepática y reducción de la síntesis de ácidos grasos, teniendo como resultado una reversión de la esteatosis. Por otra parte, en estudios clínicos de calidad metodológica, este tratamiento con metformina no tuvo alguna mejoría histológica, y en segunda instancia, el uso de la metformina se asoció con reducción en los niveles séricos de transaminasas. (Hofmann *et al.*, 2018).

A pesar de ser un agente que actúa de manera directa en el aumento de la sensibilidad a la insulina, provocando una disminución de la producción de glucosa en hígado y favoreciendo la utilización de la misma en el músculo; se dice que se debe complementar con ciertas terapias que ayuden en la parte alimentaria ya que, en este caso, para esta enfermedad en específico, al igual que la vitamina E, no posee mayor eficacia que los cambios dietéticos y el estilo de vida. (Botero *et al.*, 2016).

Es importante tomar en cuenta las contraindicaciones o efectos adversos de la metformina ya que, si bien es cierto, en cuanto a su efectividad a nivel metabólico, debe manejarse con cuidado en algunas enfermedades en las cuales esta pueda afectar de alguna manera; entre estas se encuentran: hepatopatías, el antecedente de acidosis láctica, la insuficiencia cardíaca con tratamiento o la neumopatía hipóxica crónica. (Goodman, 2011).

Otras condiciones en las que se debe suspender el uso de la metformina son cuando se van a realizar exámenes y se necesita administrar medio de contraste por vía intravenosa, y antes de que algún paciente se vaya a someter a cualquier

proceso quirúrgico. El medicamento se deberá administrar después de 48 horas, después de que hayan finalizado estos procedimientos y que se pueda evaluar la función renal del paciente. (Goodman, 2011).

2. **Tiazolidinedionas:** Las tiazolidinedionas son fármacos que tienen la capacidad de aumentar la lipoproteína de alta densidad (HDL); también poseen efectos importantes en la regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL). Específicamente, logran un agonismo selectivo para el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) nuclear. (Goodman, 2011).

El mecanismo de acción corresponde a la unión del PPAR $\gamma$  al receptor, activando genes que tienen la capacidad de actuar sobre la respuesta a la insulina y que, a su vez, pueden regular el metabolismo tanto de los carbohidratos como de los lípidos. Este tipo de medicamento necesita de la insulina para que tengan su acción específica. Los efectos son: la reducción de la resistencia a la insulina en tejidos aledaños, y de la misma manera pueden ejercer efecto en la disminución en la producción de glucosa hepática. (Goodman, 2011).

El transporte de glucosa al músculo y a la grasa se ve beneficiado con estos principios activos, ya que logran aumentar la síntesis de formas proteínicas específicas que son transportadoras de glucosa. El grupo de fármacos tiene la capacidad de participar en la activación de genes que actúan sobre el metabolismo de ácidos grasos libres en diversos tejidos. (Goodman, 2011).

La fibra estriada, perteneciente al músculo, es el principal tejido sensible a la insulina, aunque no se observe de manera significativa el PPAR $\gamma$ , por lo que se han planteado interrogantes con respecto a la manera en que las tiazolidinedionas disminuyen la resistencia a la insulina de los tejidos. Expertos sugieren que el PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo disminuyen el ingreso de los ácidos grasos en el

músculo, provocando la reducción de la resistencia a la insulina. (Goodman, 2011).

La activación de hormonas adipocíticas, adipocinas o la más destacada que es la adipocetina, pueden verse incluidas en el mecanismo de acción de las tiazolidinedionas. La adipocetina, tiene la capacidad de aumentar significativamente la sensibilidad a la insulina, y según expertos, amplía dicha acción por medio del aumento de los niveles de cinasa de AMP, que actúa sobre la estimulación del transporte de la glucosa hacia el interior del músculo, y así mismo, la oxidación de ácidos grasos se ve intensificada. (Goodman, 2011).

Es importante que, al prescribir este grupo de fármacos, se tome en cuenta la condición del paciente, ya que se asegura que ciertos medicamentos, como la pioglitazona y la rosiglitazona, pueden tener un efecto tóxico en pacientes que tengan alguna deficiencia hepática. La troglitazona es la que tiene un efecto hepatotóxico más marcado que las de segunda generación, dato que puede ayudar al experto tomando una decisión con respecto a la elección del tratamiento. La administración de los fármacos de este tipo debe ser evaluada con anomalías que se presenten en las pruebas hepáticas. Las reacciones adversas son: anemia, incremento ponderal, edema y expansión del volumen plasmático. (Goodman, 2011).

Este grupo de fármacos aumenta la sensibilidad a la insulina en múltiples tejidos, por medio de la vía del receptor activador proliferador de peroxisomas alfa (PPAR- $\alpha$ ) causando un efecto positivo en la EHGNA. El tratamiento con pioglitazona y rosiglitazona, en conjunto con el cambio en el estilo de vida, mejora en cierto punto la inflamación y mejora los niveles de transaminasas, pero no mejora la fibrosis en la histología, según ensayos clínicos. (Hofmann *et al.*, 2018).

Son estimuladores del almacenamiento de los ácidos grasos libres, específicamente en los adipocitos subcutáneos en oposición al hígado y a la grasa epiloica; gracias a esto se da una mejora a la sensibilidad de insulina, y también tienen propiedades antiinflamatorias. Así mismo, poseen efectos adversos como lo es el aumento de peso, que generalmente es frecuente, y esto ha limitado su uso, y otros, como por ejemplo, la troglitazona, fue retirada del mercado por su hepatotoxicidad. (Gámez *et al.*, 2013).

3. Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP4): Los inhibidores de DPP-4 (nombres genéricos: sitagliptina, saxagliptina y linagliptina) son un tipo de droga que ejerce su acción en la incretina, donde se bloquea la acción de la enzima DPP-4. Este proceso tiene como resultado que el GLP-1 dure más y, por ende, se dé un incremento en la cantidad de GLP-1 en la sangre. Se sabe que cuanto más GLP-1, habrá menos acumulación de glucosa en el torrente sanguíneo. (Inzucchi, & Rosenstock, 2012).

Los inhibidores de DPP-4 vienen en presentación de comprimidos para consumir de manera oral; se administran solos o en terapias combinadas, a criterio del médico para la diabetes. Actualmente, ya vienen en un solo comprimido los fármacos combinados, para evitar el estar consumiendo tanto producto. Un dato importante es que algunos de este tipo de medicamentos pueden tener repercusiones; por ejemplo: es necesario modificar la dosificación para el caso de la sitagliptina o saxagliptina (menos linagliptina) si se tienen problemas renales. (Inzucchi & Rosenstock, 2012).

Esta enzima, junto con degradar a GLP-1, regula la función de las células inflamatorias. En estudios clínicos realizados en animales, se observa una disminución de la grasa a nivel hepático. Dos ensayos clínicos evaluaron el efecto de sitagliptina en EHGNA; aunque no se tomó en cuenta algún dato histológico, se encontró una reducción significativa de GGT y AST. (Hofmann *et al.*, 2018).

4. Agonistas de Péptido 1 glucagonoide (GLP-1): Los fármacos que actúan como el GLP-, intentan actuar de manera fisiológica como la sustancia original. Se liberan grandes cantidades a nivel de intestino, ocasionando un aumento intenso en la secreción de insulina, que depende de la glucosa. Esta hormona se llama también incretina. Los fármacos de este tipo se han visto atractivos para el tratamiento oportuno de la diabetes mellitus tipo 2, específicamente la disminución de glucosa posprandial. Aparte de lo mencionado anteriormente, también esta logra disminuir la secreción de glucagón y enlentece el vaciamiento del estómago, actuando sobre el apetito. (Goodman, 2011).

Ensayos clínicos demostraron que estos fármacos tienden a reducir los niveles de transaminasas; así mismo, investigaciones realizadas en animales de experimentación, externan que los análogos de GLP-1 suprimen a nivel hepático la lipogénesis y la respuesta proinflamatoria a los alimentos. En diversos ensayos clínicos analizados por expertos, se visualiza que los agonistas GLP-1 logran cambios histológicos significantes, y que también el uso de estos fármacos reduce el nivel sérico de GGT40. (Hofmann *et al.*, 2018).

### *Antioxidantes*

El estrés oxidativo tiene un papel elemental en el desarrollo de EHNA a partir de esteatosis. Se ha comparado la utilización de este fármaco, específicamente en dosis de 100-800 UI/día contra un placebo en pacientes con hígado graso, donde dieron resultados como mejoría de valores séricos de transaminasas y parámetros histológicos, incluyendo fibrosis. Por otro lado, el resveratrol posee un efecto antioxidante y antiinflamatorio, reduciendo los lípidos de manera similar a la metformina, mejorando el panorama del paciente en estadios no tan avanzados. (Hofmann *et al.*, 2018).

Este tipo de medicamentos pueden llegar a ser útiles para el tratamiento de la enfermedad, pero según diversos ensayos clínicos, aparte de los resultados positivos, como que no hubo muertes relacionadas o no con el hígado, y que los efectos adversos fueron

mínimos y no específicos, también hubo la mejora visualizada con respecto a la aspartatoaminotransferasa; sin embargo, no de la alaninaaminotransferasa. Los datos obtenidos no son concluyentes, debido a la pobre respuesta radiológica e histológica; por ende, se ocupan ensayos adicionales controlados versus un placebo. (Liruzzi, Azzalini, Orando, Orlando & Angelico, 2007).

### *Ácidos biliares*

Los ácidos biliares y sus productos se sintetizan a nivel hepático a partir del colesterol, y se caracterizan por ser componentes necesarios que pertenecen a la bilis. Las sustancias actúan sobre el flujo de bilis, producen una inhibición por retroalimentación de la síntesis de colesterol, participan en la excreción intestinal de colesterol y facilitan la distribución y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. Los ácidos biliares logran ser reabsorbidos en un 95% a nivel intestinal, para regresar al hígado y que se forme la bilis. Los principales ácidos biliares son el cólico, quenodesoxicólico y desoxicólico, mientras que los ácidos litocólico y ursodesoxicólico son constituyentes menores. Los ácidos biliares secundarios también son absorbidos a nivel intestinal y se fusionan con los primarios en el fondo común enterohepático. (Goodman, 2011).

Para las enfermedades hepáticas, se han utilizado diversos remedios desde la antigüedad, se destaca la bilis seca del oso himalayo. El ácido ursodesoxicólico o conocido como ursodiol, es un ácido biliar deshidroxilado, hidrofílico que se sintetiza por diversas bacterias. Estos ácidos, al ser administrados, tienen la capacidad de alterar las concentraciones relativas de ácidos biliares, actuar en la disminución de la secreción biliar de lípidos, y también hacen que el colesterol que posee la bilis se vea reducida. (Goodman, 2011).

Goodman (2011) menciona del ácido ursodesoxicólico lo siguiente:

“El ursodiol también puede tener efectos citoprotectores en hepatocitos y en el sistema inmunitario que explican algunos de sus efectos benéficos en

enfermedades hepáticas colestáticas. Los ácidos biliares se utilizaron por primera vez terapéuticamente para resolver cálculos biliares; el uso en esta indicación requiere una vesícula biliar funcional porque debe ingresar en esta última la bilis modificada para poder interactuar con los cálculos.”

El tratamiento de los cálculos biliares con estas sustancias debe ser evaluado; generalmente suelen combinar diferentes tipos de ácidos biliares para una mayor efectividad cabe destacar que existen daños colaterales con respecto al uso de estos agentes, como lo es la hepatotoxicidad, y que es importante tomar en cuenta la salud hepática del paciente.

El autor, sobre el tratamiento para la cirrosis biliar, con este tipo de medicamento, de la patología menciona:

“La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática colestática progresiva, crónica, de causa desconocida que afecta típicamente mujeres de edad madura y avanzada. El ursodiol (que se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg/día dividido en dos tomas) reduce la concentración de ácidos biliares primarios y mejora las características bioquímicas e histológicas de la cirrosis biliar primaria. También se ha utilizado ursodiol en una variedad de otras enfermedades hepáticas colestáticas, incluyendo colangitis esclerosante primaria y fibrosis quística; en general, es menos eficaz en estos padecimientos que en la cirrosis biliar primaria”.

Los ácidos biliares se encargan de regular el metabolismo lipídico y los carbohidratos a nivel hepático; por esta razón estos compuestos son de gran utilidad para el tratamiento de EHNA. El ácido urodesoxicólico, que es indicado en el tratamiento de colelitiasis y de la cirrosis biliar primaria, actualmente se ha evaluado en la enfermedad de hígado graso dando, como resultado, una reducción en los niveles séricos de transaminasas y mejoría en el puntaje para esteatosis e inflamación. Cabe mencionar que solo un estudio demostró mejoría en fibrosis, lo que lo podría catalogar como un hepatoprotector, ya que evita el daño mitocondrial que producen las sales biliares, por medio de la activación de las vías antiapoptóticas y al favorecer las funciones inmunomoduladoras. (Hofmann *et al.*, 2018).

### *Estatinas*

Las estatinas son fármacos que actúan sobre las concentraciones sanguíneas de colesterol que posee un paciente, ya que estos compuestos bloquean la colesterogénesis en el hígado, lo cual genera un efecto positivo en la nivelación de la cantidad de colesterol que hay a nivel sanguíneo, y dan como resultado un aumento de la expresión del gen que codifica para receptores de las lipoproteínas de baja densidad. (Goodman, 2011).

Se caracterizan por ser llamados los medicamentos con más eficacia para el tratamiento de las dislipidemias. Los principios activos actúan como inhibidores competitivos de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), que “cataliza un paso temprano, limitador de la tasa, de la biosíntesis del colesterol”. Los fármacos más potentes con dosis más altas para tratar casos severos son la atorvastatina, la simvastatina y la rosuvastatina; se ha demostrado que también pueden reducir las concentraciones de triglicéridos causadas por cifras altas de VLDL. (Goodman, 2011).

Goodman establece que: “Algunas estatinas también están indicadas para aumentar las concentraciones de HDL-C, aunque queda por probar la importancia clínica de estos efectos sobre colesterol de lipoproteínas de alta densidad.”

Las estatinas son fármacos que inhiben de manera competitiva de la 3-hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa); lo que se obtiene es la reducción de los niveles de LDL en la sangre. Tienen efectos pleiotrópicos (efectos positivos adicionales de un fármaco) por tener propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antioxidantes. Las estatinas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina) poseen efectos adversos a considerar como, por ejemplo, la hepatotoxicidad y la miopatía, que dependen de un mecanismo idiosincrático. (García *et al.*, 2013).

Son indicadas en la EHGNA, debido a que afecta directamente al metabolismo, y teniendo en cuenta que la primera causa de muerte es que se desarrolle una enfermedad

cardiovascular. Su mecanismo de acción tiene como resultado la disminución de los niveles de las transaminasas y de la esteatosis; esto se visualiza por medio de la realización de una ecografía, producen también a nivel histológico una mejoría y también en la inflamación hepática. (García *et al.*, 2013).

Específicamente, las estatinas han sido sometidas a estudio y han tenido resultados positivos; son la atorvastatina, que denota una disminución de transaminasas, y la rosuvastatina, demostrando su eficacia en dislipidemias y reducción del riesgo cardiovascular. Caso contrario ocurre con la simvastatina, donde no se visualiza algún beneficio sobre los parámetros bioquímicos e histológicos en pacientes obesos con EHGNA. (García *et al.*, 2013).

Estos tipos de fármacos, en la actualidad se siguen estudiando, ya que el uso de ellos a largo plazo no tiene respuestas positivas con respecto al trabajo que realiza el hígado para metabolizar las sustancias. A pesar de que su eficacia y seguridad se han comprobado en dosis bajas, si los niveles de transaminasas se encuentran elevados, de tal manera que se dupliquen tres meses después de iniciado el tratamiento, las guías europeas en estos casos recomiendan suspender las estatinas. (Escalada & Zelaya, 2017).

De la misma forma existen estudios de vigilancia postmercado de las estatinas, donde se ha visualizado que el uso de este tipo de medicamento ha producido un efecto no esperado, ya que es totalmente contrario y que se revela un aumento de las transaminasas hepáticas a valores tres veces mayores del límite superior normal, con una incidencia de un 1%. Expertos dicen que esto se da debido a la relación con la dosis utilizada por los pacientes. (Goodman, 2011).

Tabla 6. Tratamiento basado en los valores de LDL-C

CATEGORÍA DE RIESGO	OBJETIVO DE LDL-C	Adultos	
		CAMBIOS TERAPÉUTICOS DE ESTILO DE VIDA	FARMACOTERAPIA
<i>Riesgo muy alto</i> CHD inducida por aterosclerosis aunada a uno de los siguientes: a) Múltiples factores de riesgo b) Diabetes mellitus c) Un factor aislado mal controlado d) Síndrome coronario agudo e) Síndrome metabólico	<70 mg/100 ml*	Sin umbral	Sin umbral
<i>Riesgo alto</i> CHD o equivalente de CHD	<100 mg/100 ml*	Sin umbral	Sin umbral
<i>Riesgo moderadamente alto</i> 2+ factores de riesgo Riesgo a 10 años: 10-20%	<130 mg/100 ml (Opcional <100 mg/ 100 ml)	≥100 mg/100 ml	≥130 mg/100 ml (100-129 mg/100 ml) <sup>†</sup>
<i>Riesgo moderado</i> 2+ factores de riesgo Riesgo a 10 años <10%	<130 mg/100 ml	≥130 mg/100 ml	>160 mg/100 ml
<i>0-1 factores de riesgo</i>	<160 mg/100 ml	≥160 mg/100 ml	≥190 mg/100 ml (Opcional: 160-189 mg/ 100 ml) <sup>‡</sup>

Nota: Goodman (2011).

**Tabla 7. Dosis (mg) de estatinas necesarias para alcanzar diversas reducciones del colesterol de lipoproteínas de baja densidad desde la basal**

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina	—	—	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina	—	—	—	5	10	20, 40
Simvastatina	—	10	20	40	80	

Nota: Goodman (2011).

### ***Fármacos para la reducción de peso***

Este tipo de fármacos son utilizados únicamente cuando lo amerite el caso; el paciente debe estar en un estado de obesidad, con un índice de masa corporal mayor a 30. El especialista debe evaluar el riesgo-beneficio al elegir el medicamento, ya que tiende a producir efectos secundarios. (Gámez *et al.*, 2013).

1. Orlistat: es un inductor de la pérdida de peso; actúa al inhibir la lipasa gástrica y hepática y, por ende, la acción intestinal, teniendo como resultado la absorción de grasas. Aparte de tener un efecto reductor de peso de manera moderada, se ha demostrado que puede tener algún efecto en la mejoría de marcadores biológicos de esteatosis e inflamación. La dosis recomendada es de 15 mg tres veces al día administrada antes de las comidas. El efecto secundario principal se desarrolla a nivel gastrointestinal, y por esto su uso es limitado. (Gámez *et al.*, 2013).

A pesar de que hay estudios sobre el orlistat con respecto a los niveles séricos de transaminasas, estos hechos no permiten calificar el efecto de este principio activo para tomarse en cuenta como tratamiento de la enfermedad de hígado graso. (Hofmann, *et al*, 2018).

2. Rimonabant: el mecanismo de acción se basa en la acción antagonista del fármaco; es selectivo y bloquea los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) localizados en el sistema nervioso central, provocando una disminución en el consumo de alimentos e ingestión de calorías, ya que actúa en el centro de saciedad. La disminución de peso es moderada; al activar los receptores hepáticos CB1 estimula la producción de ácidos grasos en los hepatocitos e incrementa la lipogénesis; el resultado de esto es la disminución de la esteatosis y la fibrosis hepática, y la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. (Gámez *et al.*, 2013).

Estudios demuestran que ante el consumo de este fármaco no hay mejoría notable, ya que existe una disminución de las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, sensibilidad a la insulina (con resolución del síndrome metabólico en un tercio de los pacientes). Por otra parte, en los pacientes se produjo la pérdida de peso de 3 a 6kg después de un año de administración del medicamento. Cabe destacar que lo más significativo fue la mejoría del perfil lipídico, la hemoglobina glicosilada (HgA1C), la adiponectina y la proteína C reactiva. Estos resultados hicieron que se superaran las expectativas, ya que no solamente hubo pérdida de peso, sino que se asociaron directamente con el tratamiento de la enfermedad de hígado graso. Sin embargo, existe la posibilidad de la aparición de efectos secundarios bastante frecuentes como: síntomas psiquiátricos, incluyendo la depresión. (Arredondo, Amores & Guerrero, 2010).

3. Sibutramina: actúa inhibiendo la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, actuando en la sensación de saciedad y, de este modo, conduciendo a la disminución de ingesta de alimentos. La dosis a utilizar

es de 5 a 15 mg por día. Posee, como efecto secundario, la elevación de la presión arterial. Su mayor efecto secundario es la hipertensión arterial. Además de producir la reducción del peso corporal, tiene propiedades a nivel hepático, como la normalización de los niveles de transaminasas y reducción de la esteatosis, según estudios. (Gámez *et al.*, 2013).

4. Exenatide: actúa como un análogo de la incretina; su indicación principal es para el tratamiento de la diabetes; beneficia la secreción de insulina; disminuye la secreción inadecuada de glucagón, y también enlentece el vaciamiento gástrico, causando que el paciente tarde más tiempo con sensación de saciedad. Los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica se ven beneficiados, debido a que los factores mencionados anteriormente parecen contribuir al descenso del peso corporal, así como la mejoría de las transaminasas y la esteatosis hepática; esto ha sido comprobado por medio de estudios de resonancia. (Gámez *et al.*, 2013).

#### ***Otras intervenciones***

1. Pentoxifilina: Es un inhibidor de la fosfodiesterasa; reduce los niveles del TNF- $\alpha$ , por lo que se ha tomado en cuenta para el tratamiento de EHGNA. Al mismo tiempo, se ha comprobado que este medicamento logra reducir los niveles séricos de transaminasas y mejora el puntaje de esteatosis e inflamación; se tomaron en cuenta ensayos clínicos para determinar la efectividad. (Hofmann *et al.*, 2018).

Es un fármaco prometedor en la enfermedad de hígado graso; la única limitante se enfoca en la falta de datos científicos con respecto a ensayos clínicos en pacientes. Por ejemplo, un metaanálisis mostró mejoría en esteatosis, inflamación, y también en fibrosis. Esta droga tiene características bastante beneficiosas y, así mismo, presenta un perfil de seguridad muy favorable, y es económico; lamentablemente, en la actualidad o se ha descubierto o no se ha fortalecido la evidencia ya existente, por lo que se imita la recomendación del fármaco para su uso de manera rutinaria. (Moctezuma, 2018).

2. Ezetimibe: La ezetimibe disminuye las concentraciones de LDL a partir de la absorción de colesterol, por medio de los enterocitos que se encuentran en el intestino delgado, y es el primer fármaco aprobado que tiene este mecanismo de acción. La disminución del LDL-C se da en un 18%, y se utiliza de manera coadyuvante principalmente con las estatinas; no se ha comprobado todavía alguna reacción adversa de usar los fármacos en conjunto. (Goodman, 2011).

Se han realizado experimentos, donde se visualiza que el fármaco inhibe el proceso de transporte específico en enterocitos yeyunales que captan colesterol de la luz. Los análisis se hicieron en ratones, donde la ezetimibe logró la inhibición de la absorción de colesterol en un 70%. Con respecto a los triglicéridos, este medicamento no tiene efecto alguno; en el ser humano, los resultados fueron bastante buenos, donde se redujo la absorción de colesterol un 54%; existe un efecto compensador de la síntesis de colesterol, que puede suprimirse con una estatina. (Goodman, 2011).

Es importante tomar en cuenta que este fármaco es de cuidado, ya que tiende a producir reacciones alérgicas raras, por lo que es necesario evaluar el riesgo-beneficio de la utilización del medicamento como tal, o se podrían evaluar o contemplar diferentes grupos de fármacos para que actúen en esta área. (Goodman, 2011).

La ezetimibe logra inhibir la absorción del colesterol, ayudando a nivel hepático a la regulación de las transaminasas, en la esteatosis y, por ende, en la fibrosis hepática. (Hofmann *et al.*, 2018). A pesar de que es un medicamento inhibidor intestinal de la absorción de colesterol, generalmente este se utiliza en conjunto con las estatinas para mejorar su efecto, y lograr que los valores de colesterol se disminuyan hasta que se encuentren en el rango respectivo. Cabe destacar que existe evidencia de que este fármaco no es una opción adecuada para el tratamiento de EHGNA: en un estudio en pacientes con la patología sin DM2, no

se observó mayor efecto sobre las transaminasas séricas, ni en el contenido hepático de grasa o a nivel histológico. (Escalada *et al.*, 2017)-

3. Intervención Quirúrgica: Existen diversos procedimientos; el tratamiento quirúrgico para la reducción de peso no es tomado en cuenta como un tratamiento directo para la EHGNA, aunque se ha evidenciado que los pacientes con HGNA, quienes se realizan cirugía bariátrica, logran tener mejoras en cuanto a los parámetros histológicos. (Academia Nacional de Medicina, 2015). Por otro lado, se ha dicho que en la actualidad es más común que se elija el trasplante de hígado como tratamiento para la esteatohepatitis no alcohólica. (Feldstein *et al.*, 2019).

Existe una serie de complicaciones cuando un paciente se somete a una cirugía de este calibre: la viabilidad del nuevo órgano con respecto al paciente, además del rechazo, agudo o crónico, infecciones postoperatorias, relacionadas con la inmunosupresión y la recaída de la enfermedad en el injerto; hay un grupo de complicaciones que son quirúrgicas y son caracterizadas por tener una estrecha relación frecuente con dificultades en la técnica quirúrgica. (Parrilla, Ramírez, Bueno, Robles, Rodríguez, Luján, Hernández & Acosta, 2001).

**Tabla 8. Complicaciones Postoperatorias Relacionadas con el Trasplante Hepático**

	Número (%)
Hemorragia abdominal con necesidad de reintervención	22 (7,9)
Disfunción primaria del injerto	7 (2,9)
Complicaciones vasculares	22 (7,9)
Trombosis arterial	12
Trombosis portal	3
Trombosis de la vena cava inferior	2
Trombosis de las venas suprahepáticas	2
Rotura del pseudoaneurisma de la aorta	1
Pseudoaneurisma de la anastomosis arterial	1
Estenosis de la anastomosis arterial	1
Complicaciones biliares	54 (18)
Fístulas ("bilomas")	23
Peritonitis tras retirada del tubo de Kehr	9
Estenosis de la anastomosis	12
En relación con estenosis o trombosis arterial	10
Necrosis de la vía biliar	6
Estenosis múltiple	4

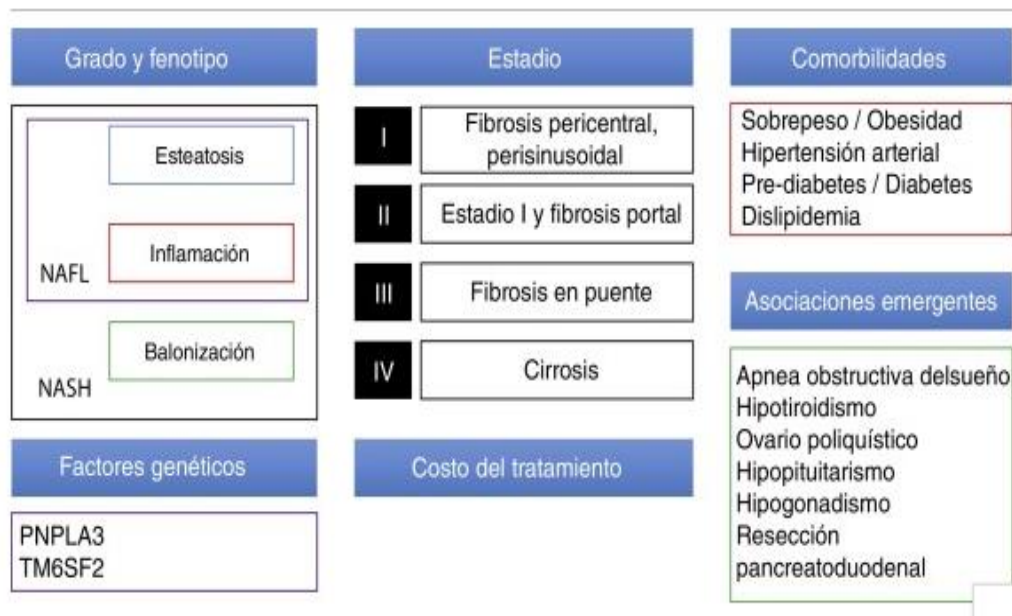
Nota: Parrilla *et al.* (2001).

Tabla 9. Clasificación del Tratamiento Farmacológico según el nivel de daño hepático

	Vías metabólicas	Inflamación y estrés oxidativo	Fibrosis
<b>Disponibles</b>			
Pioglitazona	X		
Vitamina E		X	
Agonistas GLP	X		
Pentoxifilina		X	
<b>Equívocos</b>			
Metformina	X		
Fibratos	X		
Ácidos grasos omega 3	X		
Sintuzumab			X
Ácido ursodesoxicólico	X	X	
<b>Emergentes</b>			
Saroglitazar	X		
Estatinas	X		
ARA-II			
Probióticos	X	X	
Trasplante microbiota fecal	X	X	
<b>En ECC para NASH</b>			
Ácido obetecólico <sup>a</sup>	X		
Etafibranor <sup>a</sup>	X		
Aramchol	X		
Bitartrato de cisteamina		X	
IWA-337	X		
GR-MD-02			X
Cenicriviroc		X	
Selonsertib		X	
Emricasan		X	
Oltipraz	X		
IWA-124e		X	
ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina I; ECC: ensayo clínico controlado; GLP: péptido similar al glucagón tipo 1 (glucagon-like peptide); NASH: esteatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis).			
<sup>a</sup> Fase 3.			

Nota: Moctezuma (2018).

**Figura 10. Elementos a tomar en cuenta para diseñar una estrategia terapéutica en la Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólica**



Nota: Moctezuma (2018).

### Los Probióticos

En el tubo gastrointestinal normalmente se dice que debe existir un equilibrio entre el epitelio de la mucosa, la microbiota intestinal y la respuesta inmunitaria. Los probióticos son una mezcla de bacterias que se encuentran liofilizadas, son significativamente beneficiosas, y generalmente son de administración oral. Actualmente se han visto como una nueva alternativa en diversas patologías, pero se ha demostrado su efectividad para enfermedades inflamatorias en el intestino. (Goodman, 2011).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los probióticos de la siguiente manera:

“Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor”.

La primera definición de probióticos fue dada en 1965, donde se refiere como probiótico la sustancia secretada por organismos que logran estimular el crecimiento de otros, y que la cantidad sea necesaria para cubrir las necesidades del organismo. Los

probióticos abarcan fármacos, alimentos especiales, nutriciones parenterales, fórmulas infantiles, leches fermentadas, probióticos de administración no oral, entre otros.

Para que una sustancia sea considerada como probiótico, debe haberse sometido a estudios o análisis clínicos, donde muestre la efectividad en el lugar o sitio de acción. (Gonzales & Olivera, 2016).

Se puede catalogar como probiótico cualquier componente perteneciente a la microbiota, debido a que todos tienen la capacidad de participar potencialmente en los beneficios que brinda el conjunto. Actualmente se ha demostrado que los organismos con una acción específica son los lactobacilos y las bifidobacterias. Esto se debe a que son los que pueden colonizar las mucosas, y han sido reconocidos como organismos GRAS (Generally Regarded As Safe), lo que significa que se considera como seguro y QPS (Qualified Presumption of Safety) o presunción calificada de seguridad, por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos y Autoridad de Seguridad de Alimentos Europea. (Gonzales, Olivera, 2016).

Este tipo de sustancia debe cumplir con una serie de propiedades; estas características son sumamente importantes para que exista un correcto funcionamiento. En primer lugar, está la capacidad de adaptarse a las condiciones del tejido diana y que tenga buena adherencia al epitelio que lo recubre, que pueda producir sustancias antimicrobianas, la ausencia de resistencias transmisibles a antibióticos. Como se dijo anteriormente, es indispensable que existan ensayos clínicos que certifiquen resultados positivos, donde se reflejen las buenas propiedades *in vitro*. (Gonzales, Olivera, 2016).

A continuación, se nombran las características y propiedades que deben cumplir los probióticos, según los autores Carnalla, Choreño, Flores & Guadarrama (2018):

1. Deben ser administrados en dosis con concentración mínima de 10<sup>9</sup> microorganismos vivos.
2. En cada cepa deben identificarse sus características genotípicas y fenotípicas.

3. Las cepas usadas no deben ser capaces de transmitir factores de patogenicidad.

Los probióticos, para ser catalogados como un producto farmacéutico, deben mostrar estabilidad, eficacia y seguridad, en una serie de procesos importantes que se llevan a cabo en la industria farmacéutica: la producción, comercialización y distribución. Cabe destacar que los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (ambas productoras de ácido láctico) y *Enterococos*, son los principales que poseen estas características; también se puede mencionar *Sacharomyces*, que corresponde a un hongo. (Reyes & Rodríguez, 2010).

Con respecto a la indicación de los probióticos, cabe destacar que generalmente se usan en trastornos gastrointestinales con alteración en la microbiota intestinal, donde se pueden mencionar: la diarrea infecciosa, el sobredesarrollo bacteriano, la enterocolitis necrotizante. En la actualidad se ha evaluado en otros procesos como los inflamatorios crónicos, donde destacan: la enfermedad inflamatoria intestinal, o en trastornos funcionales como el cólico del lactante o el estreñimiento. (Martínez, 2017).

La utilización de estos organismos debe enfocarse en la necesidad del paciente, para que exista una óptima elección de la cepa y de la dosis necesaria; esto hace referencia a lo mencionado en diversos ensayos clínicos, para que exista mayor margen de beneficio al administrar probióticos. (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Organización Mundial de la Salud (FAO y OMS), 2006).

La principal indicación de los probióticos es para el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, debido a que ha reflejado mayor eficacia ante esta afección. Los mecanismos de acción que se emplean son: estimulación del sistema inmunitario, la competencia por los sitios a los que se logran adherir en las células del intestino, y la producción de sustancias que tienen la capacidad de actuar como neutralizantes de microorganismos patógenos. Las investigaciones en diferentes cepas concluyen en que, a pesar de que

varían, producen un efecto beneficioso en la evolución y recuperación de la diarrea aguda infecciosa. (Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología, 2017).

Es sumamente importante que ante una diarrea se reemplace la microbiota después de que el paciente afectado la haya eliminado por cualquier motivo (virus, bacterias no pertenecientes al lugar, uso de agentes antimicrobianos). En este caso se ha visualizado mejor respuesta a las diarreas ocasionadas por tratamiento con antibióticos y las diarreas infantiles producidas por rotavirus. De manera más explicativa, el agente probiótico tiene la capacidad de ocupar el lugar en la mucosa donde se encontraban los microorganismos que fueron eliminados o desplazados, haciendo de esta una vía rápida para una excelente solución de emergencia, que, además, disminuye los malestares y los síntomas, facilitando de manera oportuna la recolonización de los microorganismos. (Suárez, 2013).

Existen investigaciones sobre la relación que hay entre los antibióticos y la diarrea; tomando en cuenta que los probióticos son una buena opción para erradicar los síntomas del malestar producido al administrarse algún fármaco antimicrobiano, la administración de la cepa debe ser inmediata al tratamiento con antibióticos, y no cuando ya se establezca la diarrea como tal. Se pueden mencionar cepas como *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus GG*. Puede servir como una recomendación de uso, pero hay que enfatizar que no es una indicación respectiva de los probióticos, aunque exista una disminución de la incidencia para estos casos. (Azpiroz & Catalayud, 2015).

Con *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. reuteri* y *S. boulardii* se ha visto una disminución de los síntomas de diarrea al tercer día de ser administrados. Cuando se trata de una diarrea por rotavirus, el efecto beneficioso de los probióticos es mayor. Existe evidencia de que con *S. boulardii* hay una mayor efectividad con el metronidazol en el tratamiento de la diarrea producida por amebas; por otro lado, los efectos positivos de estos microorganismos se visualizan de manera más marcada cuando se administraron los probióticos de manera inmediata, e incluso como un tipo de profilaxis, y de paso no apareciendo efectos adversos con la administración. (Calatayud & Riechmann, 2013).

Ante la inflamación intestinal, el uso se ha visto viable desde el punto de vista fisiopatológico, por sus diversos mecanismos de acción. La evidencia siempre es importante ante nuevos descubrimientos sobre los fármacos y su impacto, por lo que es indispensable la realización de más ensayos clínicos controlados y con un número mayor de individuos que se sometan a estudio, con el fin de aplicar en la práctica los grandes y diversos efectos beneficiosos que tienen sobre la flora intestinal, y que repercutirían positivamente en la enfermedad. (Azpiroz *et al.*, 2015).

El Síndrome del intestino irritable es otra condición en la que los probióticos apoyan la mejoría con la parte de la microbiota intestinal, ya que estos individuos poseen una microbiota distinta o alterada, en comparación con una persona totalmente sana. Aparte del padecimiento como tal, estos pacientes suelen desarrollar algún proceso infeccioso gastrointestinal, donde el cuadro tiende a la posibilidad de que exista un desarrollo bacteriano acelerado, empeorando la situación; por eso es importante que se evalúe la profilaxis con probióticos para evitar que se complique este síndrome. (Azpiroz *et al.*, 2015).

En el área pediátrica, los probióticos han demostrado eficacia en el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y en enfermedades como intestino corto y síndrome post-enteritis. Se analizaron tres metaanálisis sobre el tema, donde se observa, gracias a los probióticos, una supresión de las bacterias no pertenecientes a la mucosa, que logran inducir la microbiota anaeróbica, aumentan los ácidos grasos de cadena corta en heces, disminuyen la inflamación y, por último, mejoran el estado nutricional. (Catalayud *et al.*, 2013).

De igual manera, a nivel de pediatría, el dolor abdominal generalmente siempre es secundario o producto de alguna enfermedad gastrointestinal. En este caso, el tratamiento con los probióticos se enfoca en la mejoría de la permeabilidad intestinal; es importante la regulación inmunitaria y la respuesta inflamatoria, y en la regulación de la motilidad intestinal. Las cepas que se han analizado son las *Lactobacillus GG* en varios ensayos, y los resultados han sido bastante buenos, pero es importante y necesario que se realicen

más estudios para ver la eficacia de los probióticos en estos casos. (Catalayud *et al.*, 2013).

El autor Catalayud y los demás investigadores (2013) plantean lo siguiente:

“El uso de los probióticos como terapia del estreñimiento se basa en el desequilibrio de la microbiota intestinal que se ha observado en los niños que lo padecen, pero no está claramente establecida su eficacia en la edad pediátrica. Parecen tener un efecto positivo, aunque poco importante en el número de deposiciones semanales, pero la mayoría de los estudios se han realizado en adultos.”

“Y el uso en el cólico del recién nacido se basa en la existencia de una microbiota colónica anormal en los lactantes con cólicos. Su mecanismo de acción se basa en mejorar la motilidad intestinal y ejercer efectos directos en la vía nerviosa del dolor visceral. Se ha estudiado la cepa de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, administrada en forma liofilizada a una dosis de 108 ufc/día en suspensión, 30 minutos antes de la primera toma del día. La tasa de respuesta (disminución del tiempo de llanto) fue significativamente mayor en los lactantes tratados con *L. reuteri* frente al placebo. Su uso, en combinación con otras medidas terapéuticas, tiene la finalidad de conseguir un plan de tratamiento individualizado efectivo y seguro.”

Recientemente, se ha evaluado la efectividad en afecciones inmunológicas y a nivel endocrino y metabólico, para ser usados en enfermedades o trastornos como la dermatitis atópica, en la prevención y tratamiento de las alergias producidas por alimentos, y en la prevención de patología del recién nacido pretérmino, enfermedad de hígado graso no alcohólico o alguna enfermedad hepática, candidiasis, diabetes mellitus tipo 2 e infección por *H. pylori*. (Castro, Rovetto, 2006)

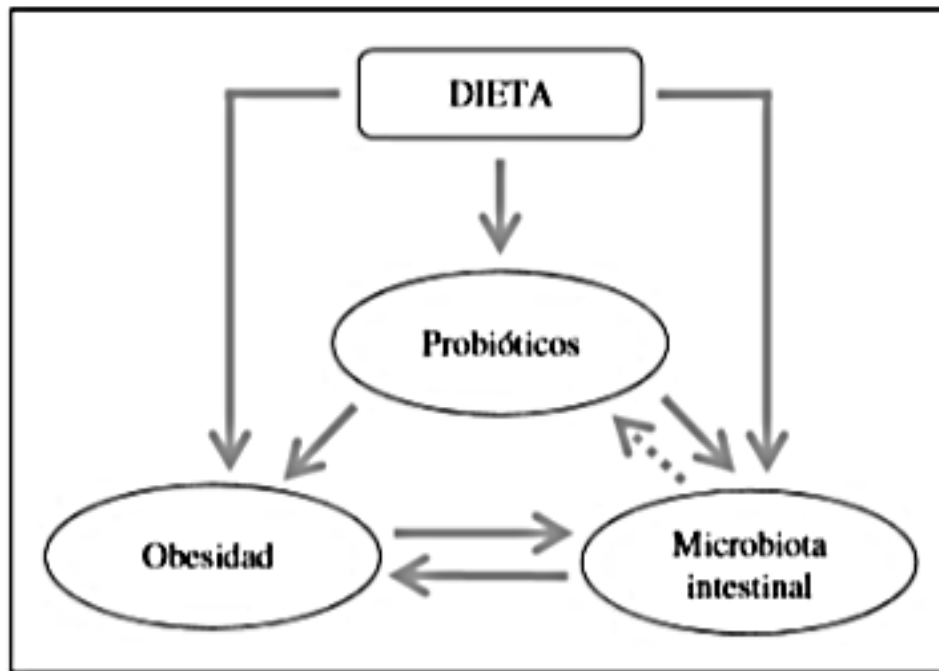
De igual manera se ha descubierto la capacidad de regulación del peso corporal por parte de este tipo de organismos, esto se da debido a que, como se ha mencionado anteriormente, influyen en las funciones metabólicas, neuroendocrinas e inmunológicas del huésped, por lo que es importante tener el conocimiento y seguirse actualizando sobre la influencia que tiene la microbiota intestinal, ya que el tema de la obesidad va en aumento, por lo que se debe considerar que los probióticos podrían ser tomados en cuenta como un tratamiento para el sobrepeso y obesidad. (Gómez *et al.*, 2015).

Con respecto a la obesidad y los probióticos, el autor Catalayud y su colaborador, en su artículo publicado en el 2013, mencionan lo siguiente:

“La modulación de la microbiota intestinal constituye un objetivo fundamental en la búsqueda de nuevos tratamientos preventivos de la obesidad y la investigación en esta área sigue en la actualidad. Aunque esta línea de investigación está tan solo en su inicio e implica a bacterias no consideradas clásicamente como probióticos, los estudios realizados están aportando una información clave para conocer nuevos factores implicados en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades metabólicas, así como para mejorar las estrategias de intervención nutricional para prevenirlas.”

Actualmente, no constan estudios multicéntricos que expliquen los beneficios y exhorten el uso de los probióticos en la malnutrición severa, pero es muy evidente que estos agentes terapéuticos juegan un papel significativo en la inmunidad y en el equilibrio de la microbiota intestinal, teniendo un impacto substancial en la malnutrición. En expectativa, está que en un futuro nazcan más estudios para precisar el rol de los probióticos en escenarios que reflejen algún problema nutricional. (Catalayud *et al.*, 2013).

**Figura 11. Esquema de relación los probióticos con la microbiota, dieta y obesidad**



Nota: Gómez, Martínez, Prado *et al.* (2015, p. 14).

### **Mecanismos de Acción de los probióticos**

Este tipo de microorganismos tiene la capacidad de ejercer acción en diversas partes del organismo, teniendo una respuesta positiva sobre la salud de las personas. Entre estas se destacan: la producción de ácido láctico, ácido acético, etanol, bióxido de carbono, peróxido de hidrógeno, sustancias antimicrobianas de bajo peso molecular; también hace que se disminuya el pH, provocando que se liberen sustancias que logran acidificar el intestino haciendo que se desprendan las bacterias, se consuman nutrientes y que se regenere la pared intestinal. (Fernández, 2013). A continuación, se presenta la clasificación de los diversos mecanismos de acción de los probióticos:

Mecanismos muy frecuentes (comunes a la mayoría de los probióticos)

- Resistencia a la colonización.
- Regulación de ácidos grasos de cadena corta y de acidificación del medio.
- Regulación del tránsito gastrointestinal.
- Normalización de la microbiota.
- Aumento de la regeneración de enterocitos.
- Exclusión competitiva de patógenos.

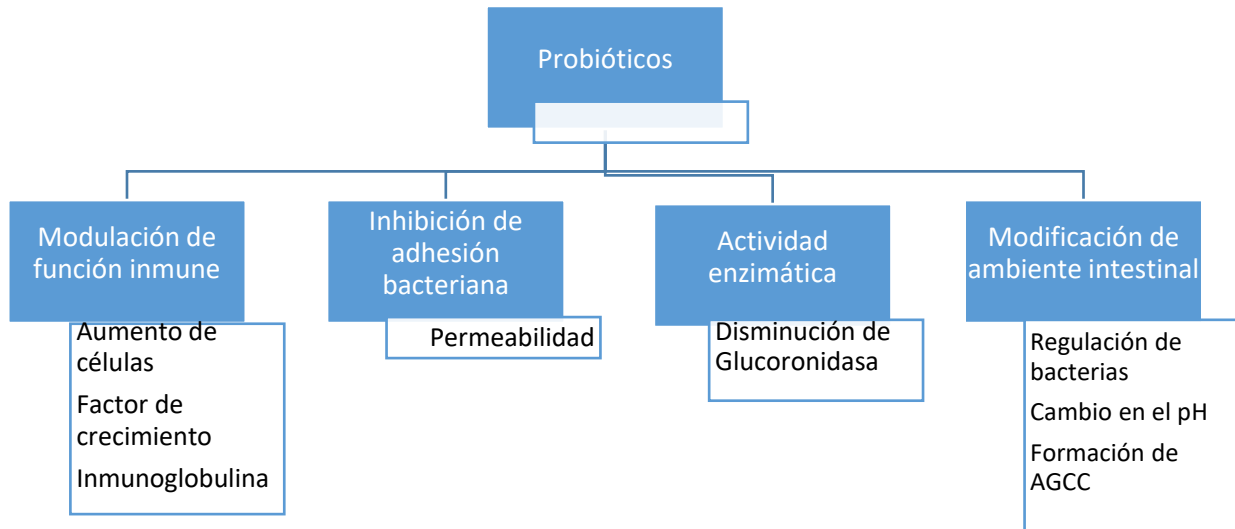
#### Mecanismos frecuentes comunes a determinadas especies

- Síntesis de vitaminas.
- Antagonismo directo frente a otras bacterias.
- Reforzamiento de la barrera intestinal.
- Metabolismo sobre las sales biliares.
- Actividades enzimáticas.
- Neutralización de carcinógenos.

#### Mecanismos raros específicos de diferentes cepas

- Efectos neurológicos.
- Efectos inmunológicos.
- Efectos endocrinológicos.
- Producción de sustancias bioactivas. (Gonzales & Olivera, 2016).

**Figura 12. Mecanismo de Acción de los Probióticos**



Nota: Raul (2009).

### Especies de Probióticos

Según el autor Vizcaíno y sus colaboradores (2016): “Existen múltiples probióticos disponibles, sin embargo, son pocos los que han demostrado un beneficio claro en la salud humana y ninguno es capaz de producir todos los efectos a la vez.”

Los probióticos más utilizados son: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* seguidamente *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de la *E. coli* y *Bacillus*. Se incluyen, también, agentes nuevos que se encuentran en investigación; son sumamente efectivos, y uno de ellos recientemente se aprobó por la Unión Europea como alimento nuevo, el *Clostridium butyricum*. (Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología, 2017).

**Tabla 10. Ejemplos de familias y sus cepas usadas como probióticos**

Familias	Cepas
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus spp.</i>

	<i>L. acidophilus La-1</i> <i>L. casei spp.</i> <i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. plantarum spp.</i> <i>L. plantarum 299v</i> <i>L. fermentum KLD</i> <i>L. johnsonii</i>
Bifidobacteria	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i>
Otras bacterias	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli Nissle 1917</i> <i>Streptococcus salivarius subsp.</i> <i>Thermophilus</i>
Levaduras	<i>Saccharomyces Boulardii</i>

Nota: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología (2017, p. 6).

### ***Lactobacillus***

El *lactobacillus* es el género más grande en el grupo de las bacterias que provienen del ácido láctico. Estos se dividen de manera filogenética en siete grupos; la distribución se basa con respecto a datos genéticos, específicamente, en las secuencias de ARNr 16S. Las dos funciones principales de los lactobacilos son el uso que se les da como cultivos iniciadores (para producir ácido velozmente) y como cultivos probióticos. (De Angelis & Gobetti, 2016).

El lactobacilo es un tipo de bacteria que se encuentra en el organismo, vive en el sistema digestivo, urinario y genital sin causar enfermedades, ya que pertenece a la microbiota general de ciertos órganos. También se localiza en alimentos como el yogurt y en suplementos dietéticos. Se administra para el tratamiento y la prevención de la diarrea aguda, específicamente diarreas de tipo infecciosas; así como también para prevenir y tratar la diarrea asociada con el uso de antibióticos. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

Se utilizan generalmente para problemas de digestión, tales como:

- Síndrome del colon irritable (SCI).
- Cólicos de los bebés.
- Enfermedad de inflamatoria intestinal (EII).
- Inflamación del colon.
- Demasiado crecimiento bacteriano en los intestinos.
- Estreñimiento.
- Mejorar el resultado después de una cirugía de intestinos.
- Enterocolitis necrotizante (ECN).
- *Helicobacter pylori*. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

También es utilizado para otros tipos de infecciones, como las del aparato urinario (ITU), las infecciones vaginales por levaduras; entre otros usos no tan frecuentes, como el tratamiento de la diabetes en mujeres embarazadas, infecciones de oídos en niños y para prevenir las infecciones respiratorias en los niños sanos y adultos, en atletas y en niños con fibrosis quística. Es popular en el campo de las dietas, ya que lo utilizan para la pérdida de peso, la artritis reumatoide, las caries, la placa dental, la enfermedad de las encías y para las llagas en la boca. También se está probando para prevenir infecciones graves en las personas que requieren de ventilación mecánica. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

Se ha comprobado su eficacia en infecciones de la piel, tales como los herpes labiales o fuegos, las aftas, y acné. También se usa para tratar y prevenir el eccema (dermatitis alérgica), sensibilidad a la exposición solar (erupción polimorfa lumínica), alergias cutáneas y rinitis alérgica en bebés y niños. Es importante destacar que se ha usado ampliamente en pacientes con niveles de triglicéridos y colesterol altos. donde se vio una disminución de 10 mg/dl del colesterol total ante el consumo de probióticos y en el caso del LDL 9 mg/dl. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

### ***Bifidobacterias***

Son un grupo de bacterias que pertenecen a la microbiota de los intestinos; de igual manera estas pueden cultivarse de manera externa para luego ser administradas como un medicamento, generalmente por vía oral. Las bifidobacterias se consumen cuando el organismo presenta trastornos gastrointestinales, sobre todo la diarrea y el estreñimiento, también el síndrome de colon irritable. Tienen usos poco comunes como prevención del resfrío común y la gripe, entre otras condiciones. Cabe destacar que, actualmente, no existe suficiente evidencia científica para apoyar muchos de estos usos. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

Ciertas propiedades, como la pérdida de peso, en personas obesas que han consumido este tipo de probiótico durante seis meses no reflejan una respuesta positiva; sí se puede confirmar que ellos pueden disminuir de manera no tan significativa el colesterol de lipoproteína de baja densidad (colesterol malo) en adultos y niños con índices de colesterol alto. (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

### ***Enterococos***

Es un género de bacterias de tipo gram positivas; las colonias de *Enterococcus* se encuentran en el organismo, sobre todo en el tracto gastrointestinal y en la piel; es importante saber que algunas especies de este género son dañinas, o sea, patógenas; otra de sus características importantes es que pertenece al grupo de bacterias del ácido láctico. Este tipo de microorganismo brinda, en el tracto intestinal, un ambiente que se mantiene en equilibrio, ya que existe una competencia de los recursos por parte de los organismos, que pueden dañar o ser ajenos al cuerpo humano, evitando así que se establezca alguna enfermedad. (Group, 2017).

Las bacterias dañinas utilizan los sitios a los cuales se logran adherir con el fin de infectar las células humanas y producir la enfermedad; la acción de los probióticos es de suma importancia, ya que protegen las diferentes superficies y

generan una barrera protectora en el estómago y los intestinos. Existe evidencia sobre investigaciones, donde los probióticos demuestran tener un efecto estimulante en la función inmune celular, causando una mejora en la regulación de la proliferación celular y, al mismo tiempo, incrementando la capacidad de quemar grasa. Se dice que estos estudios tienen aplicaciones bastante benéficas y significativas para la salud humana, pero se debe investigar aún más. (Group, 2017).

### ***Streptococos***

El *Streptococcus* contribuye a degradar la lactosa, por lo que es ampliamente utilizado en el tratamiento para la intolerancia a la lactosa; actúa de manera que impide que llegue al intestino grueso sin digerir, y que se den los síntomas de la afección: flatulencia, distensión abdominal, diarrea, entre otros síntomas. De igual manera, disminuyen otros síntomas de la inflamación intestinal, que se encuentran directamente relacionados con los daños en barrera de la mucosa intestinal con respecto a ciertas funciones que esta cumple, y también otras enfermedades, como la colitis ulcerosa.

Por otra parte, disminuyen los niveles de colesterol, por medio de la disminución en la concentración plasmática de LDL y del colesterol total. También se visualiza efecto en el sistema inmune, al modular ciertos aspectos como procesos alérgicos evitando: asma, dermatitis atópica, entre otros, en general estados que son caracterizados por una reacción de hipersensibilidad mediada por el sistema inmunológico. (Garrote & Bonet, 2017).

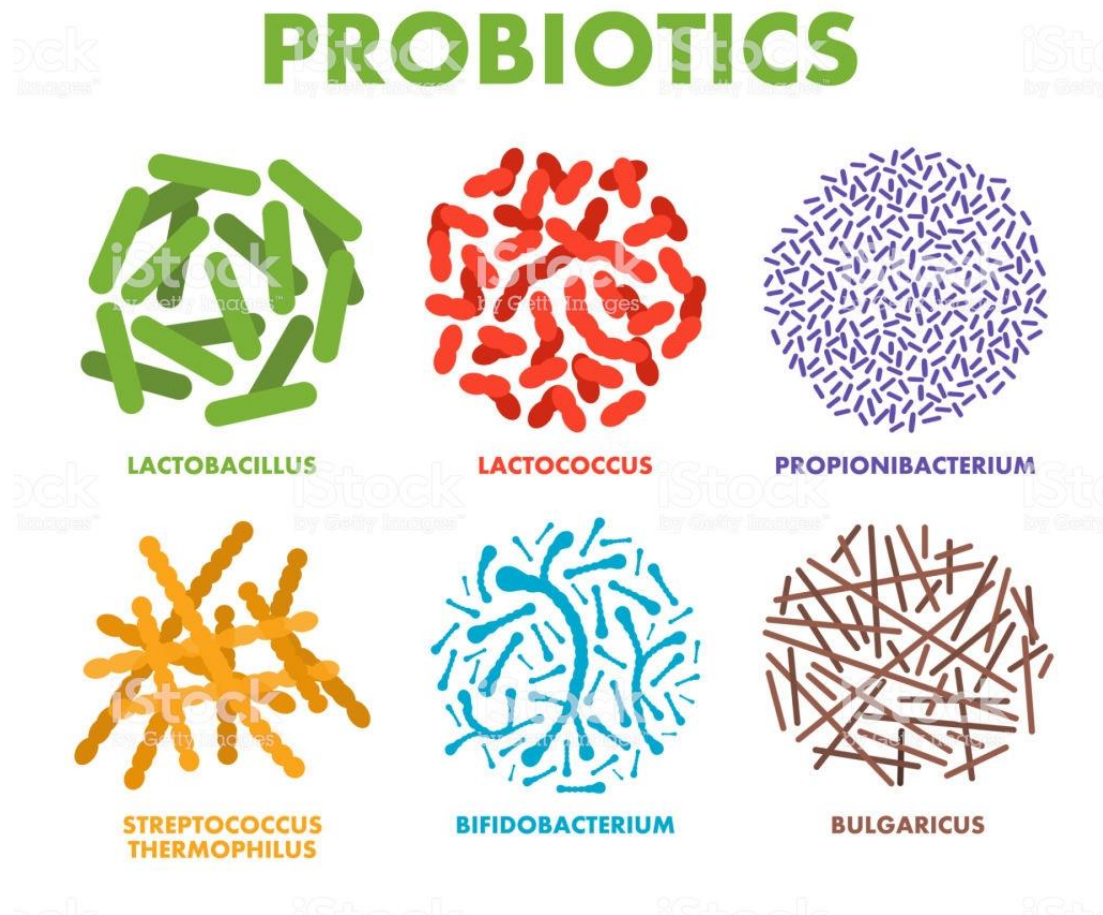
Según los mismos autores, las líneas de investigación con probióticos están en su mayor apogeo, debido a sus múltiples usos, y otros más recientes que se encuentran en constante estudio, para que exista una gran data que respalde la eficacia y la seguridad de estos agentes. No obstante, se siguen ocupando aún más estudios con evidencia científica comprobada, para poder atribuirle a la cepa específica los beneficios terapéuticos determinados. (Garrote, Bonet, 2017).

***Sacharomyces Boulardi (hongo)***

Según Garrote & Bonet (2017), se dice lo siguiente del probiótico:

“Son útiles en la prevención y el tratamiento de diarreas infecciosas (rotavirus en niños) y a las debidas al consumo de antibióticos: el microorganismo probiótico (por ejemplo, ciertas cepas de *Saccharomyces boulardii*) invade la superficie mucosa que ha quedado desierta, y atenúa los síntomas de la falta de flora intestinal y facilita la recolonización por los microorganismos autóctonos. Las líneas de investigación con probióticos están actualmente en auge y son numerosas las potenciales indicaciones terapéuticas de estos productos. No obstante, y como ya se ha citado, se requieren estudios con evidencia científica probada para poder atribuir a una cepa unos beneficios terapéuticos determinados.”

**Figura 13. Apariencia microscópica de algunos probióticos**



Nota: Yevhenni (2018).

### **Riesgos de los probióticos en la práctica clínica**

En la actualidad, el uso de los probióticos para distintas afecciones se ha visto incrementado de manera significativa, por lo que a nivel de la salud es importante velar por el bienestar de los consumidores, y hay que plantearse el tema de la seguridad por parte de estos agentes, especialmente si se utilizan en situaciones en las que su eficacia todavía no ha sido demostrada con suficientes evidencias científicas. (Gonzales *et al.* 2016).

Los principales microorganismos ingeridos son los *lactobacillos* y las *bifidobacterias*, refiriendo la nutrición de las personas; estos se encuentran de manera abundante en el

intestino sano. Es normal que las infecciones por estos microorganismos se den de manera natural, aunque no se hayan sometido a la ingesta del microorganismo. Los casos clínicos publicados, refiriéndose a una infección adquirida por estos organismos, son escasos, pero se deben tomar en cuenta. Se mencionan la bacteriemia, sepsis y la endocarditis por *Lactobacillus*, específicamente producidos por *L. rhamnosus GG* o por *L. Casei*. Por parte de las bifidobacterias se han descrito bacteriemias, sepsis y colangitis por *Bacillus subtilis*, y también sepsis fúngicas por *Saccharomyces boulardii*. (Gonzales *et al.*, 2016).

Según el autor Gonzales y sus colaboradores (2016), todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves, como las siguientes:

- Diabetes mellitus.
- Valvulopatías.
- Pacientes prematuros.
- Deficiencias a nivel hematológico.
- SIDA.
- Pacientes de cuidados intensivos.
- Pacientes con nutrición parenteral.
- Yeyunostomías.
- Síndrome de intestino corto.
- Trasplantados.
- Pacientes con cáncer.

El tratamiento para estos casos fue con antibióticos; algunos casos fueron resueltos con éxito, mientras algunos no tanto, ya que progresaron hasta hacer una severa sepsis y finalmente la muerte. Todos los probióticos actúan de manera similar, pero cuando se habla de las cepas, es casi seguro que la eficacia y la seguridad sean diferentes unas de otras. (González *et al.*, 2016).

Los beneficios versus los riesgos de usar los probióticos en diversas patologías están más dirigidos a sus efectos benéficos, ya que, aunque es probable que se adquiriera alguna infección, es casi que la misma probabilidad de adquirir alguna bacteria por otros medios y

tomando en cuenta el sistema inmunológico del paciente. Se debe tomar en cuenta que la administración de estos medicamentos o agentes debe ser supervisado en ciertos pacientes. (Gonzales *et al.*, 2016).

### **Probióticos en el Hígado**

Mecanismo de acción generado en el hígado

- Modulan la flora intestinal.
- Regulación de la permeabilidad intestinal.
- Controlar la respuesta inmune.
- Modulador inflamatorio. (Guarner *et al.*, 2013).

En las hepatopatías, la respuesta inmunológica juega un papel sumamente importante. Respecto al daño hepático, cabe destacar que en el hígado graso también surgen cambios en la microbiota intestinal, por lo estarían directamente relacionados con la fisiopatología. Debido a esto, los probióticos podrían ser eficaces en este tipo de padecimiento, sobre todo en la esteatohepatitis no alcohólica, la cual es una enfermedad que actualmente es muy común, debido al aumento de la incidencia de obesidad por el estilo de vida de las personas. (Guarner *et al.*, 2013).

En la esteatohepatitis no alcohólica y en la cirrosis existen alteraciones en la microbiota intestinal y otros factores, por lo que influye ampliamente en la progresión de la enfermedad y el desarrollo de otras complicaciones. Los agentes probióticos son capaces de modular la flora intestinal, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmunológica, por lo que han sido escogidos como el nuevo avance en el tratamiento de la enfermedad y su prevención por su posible eficacia. (Guarner *et al.*, 2013).

Diversos estudios han demostrado la eficacia de diferentes probióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, y en la prevención de episodios de encefalopatía aguda. Otros campos en los que se han observado efectos beneficiosos de los probióticos son el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica y la prevención de

infecciones bacterianas en los pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, son precisos más estudios para confirmar la eficacia y seguridad de los probióticos en los pacientes con enfermedades hepáticas, así como para conocer mejor sus mecanismos de acción.

Para el tratamiento de EHGNA, una opción viable es el uso de los probióticos, ya que estos tienden a modular la respuesta inmune y el proceso inflamatorio. Existen diversos ensayos clínicos (*L-bulgaris*, *S-thermophilus*, *L-rhamnosus*), según expertos en el tema, el número de estudios que evalúen el efecto a largo plazo en la resistencia a la insulina aún son escasos. Por otra parte, un estudio reciente, de revisión bibliográfica, menciona que existe un efecto beneficioso de estos microorganismos sobre los niveles de transaminasas séricas, pero el estudio abarcaba solo pacientes pediátricos. (Botero *et al.*, 2016).

También se dice que la regulación de la microbiota en el organismo, por parte de los probióticos, podría generar lo que llaman el eje intestino-hígado, haciendo que en la enfermedad se mejoren los síntomas y el panorama de paciente. Existen estudios realizados con respecto a las transaminasas y peroxidación lipídica, donde se visualiza la efectividad de los probióticos, pero todavía no existen estudios que concluyan esta acción específica. (Gonzales *et al.*, 2016).

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### Tipo de Investigación

La presente investigación lleva un enfoque cualitativo, lo cual consiste en la búsqueda y recolección de información escrita sobre un tema específico y de interés, donde se pretende discutir la información adquirida. Dadas las preguntas o interrogantes provenientes de la investigación, se procede a dicha búsqueda, con el fin de evacuar cada uno de los fenómenos planteados, realizándose de una manera ordenada y abarcando puntos relacionados con el tema. (Sampieri, 2014).

El autor Sampieri (2014) también menciona que, en una investigación cualitativa de revisión debe utilizar la recolección y análisis de los datos, para determinar las preguntas de investigación o plantear nuevas interrogantes en el proceso de interpretación, es importante el evaluar la problemática. Es basada en una lógica y proceso inductivo; esto quiere decir que no sigue un orden específico, y que se utilizan distintas técnicas para recolectar datos.

Por otra parte, se utiliza el método descriptivo, el cual se define como el método que suele destacar las características, cualidades o rasgos de la situación, fenómeno u objeto que se está sometiendo al estudio, y tiene como propósito principal elegir, de manera puntual, las características principales y fundamentales del tema en estudio. Se trata de visualizar situaciones, costumbres y actitudes que destaquen a través de la descripción exacta de las personas, actividades, procesos y objetos, para así obtener la información necesaria. (Sierra, 2012).

También logra abarcar un método descriptivo. La investigación se enfoca en especificar detalles de diversos puntos como: propiedades, características, ventajas, desventajas o algún otro que se encuentre en análisis. Se especifican solamente mediciones e información puntual de forma independiente o en conjunto, pero sin la necesidad de relacionarlas. (Sampieri, 2014), por lo que en esta investigación se pretende mencionar las características específicas de la población, en este caso los pacientes y los fármacos en estudio.

El fenómeno que se desea describir, a partir de la revisión de estudios científicos, se basa básicamente en la posibilidad de abordar una patología de manera diferente, con el fin de visualizar una mayor efectividad en la disminución de los síntomas o erradicación de la

misma, por lo que se pretende realizar el análisis de los probióticos como un tratamiento coadyuvante en la enfermedad de hígado graso, a partir de todos los aspectos y características de la enfermedad y del tipo de medicamento, teniendo en cuenta que este tipo de fármacos no posee indicaciones específicas para esta patología.

### **Diseño de la investigación**

El diseño transversal o transeccional se enfoca en la búsqueda de documentación sobre el tema de interés, donde se visualizan cambios específicos y sobresalientes de dicho contenido a través del tiempo, comparando también la visión plasmada de cada autor (Sampieri, 2014). En la presente revisión bibliográfica se puede reflejar este tipo de diseño de investigación, al recopilarse la cantidad de información necesaria con autores y tiempos diferentes.

El tipo de diseño de la investigación logra recopilar datos de manera no experimental, e igual se logra analizar diversos datos donde se toman en cuenta edades, clases sociales, etnias, con el fin de evaluar el problema descrito y darle un resultado de acuerdo con las necesidades de la población en estudio. García (2017) define el diseño transversal de la siguiente manera: “Son estudios de prevalencia donde los datos de cada sujeto representan un momento en el tiempo, no puede establecerse relaciones causales porque el factor y enfermedad se recoge simultáneamente, además debe llevar concordancia y asociación cruzada”.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

Se utilizaron artículos científicos, libros de salud, guías, donde se aprecia principalmente la aparición de la enfermedad de hígado graso y su tratamiento, así como de los probióticos como tales. Se tomaron en cuenta bases de datos electrónicas como: EBSCO, BINASS, PUBMED, Scielo, Google Académico y la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas.

Se incluyeron artículos que brindan información general de la enfermedad de hígado graso, los probióticos y su relación, tomando en cuenta la población mundial en general; así mismo, diversos artículos enfocados en información sobre datos estadísticos o cuantitativos, que brindan información esencial de la cantidad de afectados por la patología años atrás y en la actualidad, libros de salud, con el fin de hacer referencia a datos generales e información brindada por entidades u organizaciones de la salud a nivel nacional e internacional, trabajos de investigación o tesis que hacen alusión a los temas, la cual es información meramente confiable.

Se excluyeron artículos inferiores al año 2011, para delimitar los resultados de la investigación, artículos que tenían como objetivo el estudio de otras patologías y que como tratamiento utilizan los probióticos.

### Categorías de Análisis

**Tabla 11. Categoría de análisis**

<b>Categoría de Análisis</b>	<b>Definición Conceptual</b>
Probióticos.	Según los investigadores, Castro & Rovetto (2006): “La palabra probiótico se deriva del griego y actúan a favor de la vida. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han declarado que hay evidencia científica para indicar el potencial de los probióticos que proporcionan beneficios en la salud y las cepas específicas son seguras para uso humano. La FAO y OMS los han definido como: organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped”.

Tratamiento-	<p>El término de tratamiento viene del verbo <i>tractare</i>, que dignifica “tratar”, y del sufijo <i>-miento</i>, que es sinónimo de “instrumento o resultado”.</p> <p>Un tratamiento es el conjunto de medios que se ocupan para aliviar o sanar un padecimiento; este concepto es de uso médico.</p> <p>Corresponde a un sinónimo de terapia. Se generaliza el tratamiento de manera amplia, ya que se pueden utilizar diversos métodos como: quirúrgicos, fisiológicos, farmacológicos, entre otros. (Merino &amp; Pérez, 2013).</p>
Terapia Coadyuvante.	<p>La enciclopedia de Salud del 2016 define terapia coadyuvante como:</p> <p>“Sustancia o fármaco que se añade a una prescripción médica para ayudar a la acción del componente principal o al tratamiento principal”.</p>
Microbiota.	<p>La microbiota se define como el grupo de microorganismos que forman una comunidad microbiana, la cual es parte de un sitio específico, o que colonizan un determinado nicho ecológico. (Guarner &amp; Robles, 2013).</p>
Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólica.	<p>Araneda y sus colaboradores. en el artículo publicado en el 2016, definen la enfermedad de hígado graso de la siguiente manera:</p>

	<p>“La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la manifestación hepática del síndrome metabólico<sup>1</sup>. Se caracteriza por acumulación de grasa en el hígado en más de 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol importante. Presenta una amplia manifestación fenotípica clínica, desde la simple esteatosis hepática, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pudiendo desarrollar distintos grados de fibrosis e incluso cirrosis hepática con todas sus complicaciones, incluido el hepatocarcinoma<sup>1</sup>.”</p>
--	---

Nota: Elaboración Propia.

### Fuentes de Información

**Tabla 12. Fuentes de información de la recopilación de los artículos del 2011 al 2019**

Artículo	Resumen
<p>“Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)”. (2018, Aller, R. <i>et al.</i>).</p>	<p>Realizan un análisis de la enfermedad de hígado graso basándose en datos estadísticos, el cual fue realizado tomando en cuenta 86 estudios donde se incluyeron 22 países con una muestra de más de 8 millones de individuos, con el fin de analizar la prevalencia de la enfermedad en la actualidad para generar conciencia de ello, dando como resultado una prevalencia de un 25% en la enfermedad, con lo que se puede deducir que la prevalencia a nivel global es meramente elevada.</p>

<p>“Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico” (2016, Araneda, Poniachik, Jiménez &amp; Poniachik).</p>	<p>El artículo hace énfasis en la enfermedad de hígado graso y su amplia relación con la microbiota intestinal. Así mismo, se detallan los mecanismos por los cuales se logra demostrar que los microorganismos pueden ser beneficiosos para los pacientes con esta enfermedad, y finalmente darles un uso terapéutico en la patología.</p>
<p>“Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica”. (2015, Beltrán, O).</p>	<p>Artículo enfocado en la enfermedad de hígado graso, diagnóstico y tratamiento. Los autores tuvieron como objetivo la realización de una guía de seguimiento para los pacientes con dicha enfermedad. Realizaron preguntas claves, con el fin de responder a las interrogantes por parte de los pacientes y los médicos para clasificarlas y plantear las posibles necesidades.</p>
<p>“Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. (2016, Botero, F. <i>et al</i>).</p>	<p>La investigación se realiza por parte de la Junta Directiva de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP/LAPSGHAN), con el fin de evaluar las intervenciones dadas por los especialistas en la enfermedad, tomando en cuenta desde la epidemiología hasta el tratamiento, inclusive un análisis sobre nuevos métodos o fármacos, o lo que llamaron como “el futuro en el manejo de la afección”.</p>

<p>“Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica”. (2011, Carrillo, R. &amp; Muciño, J.).</p>	<p>Realizan un análisis del tratamiento para la enfermedad de hígado graso, determinando cuáles son las mejores opciones y el por qué. Mencionan que existe una amplia lista de medicamentos que han demostrado respuestas positivas en pacientes con HGNA/EHNA. Hablan generalidades sobre los medicamentos, los cuales son: la metformina, tiazolidinedionas, agonistas ppar-<math>\gamma</math>, vitamina E, fibratos, ácido ursodesoxicólico (ursodiol), estatinas, probióticos, pentoxifilina y losartán. Por último, los analistas enfocan las conclusiones de su investigación en que la enfermedad es tratada con una gran gama de fármacos que son utilizados también en otras patologías.</p>
<p>“Probióticos, puesta al día”, (2018, Castañeda, C.).</p>	<p>Se mencionan generalidades de los probióticos, sus indicaciones y usos. Se destacan la diarrea aguda infecciosa, diarrea persistente, la asociada a antibióticos, enfermedades inflamatorias intestinales y el síndrome de intestino irritable, infección gástrica por <i>Helicobacter pylori</i>. Seguidamente, se desarrolla el análisis de posibles nuevas aplicaciones de los probióticos en la salud, y que se ha visto que presentan cierta efectividad: infecciones urinarias y vaginales, enfermedades periodontales, cólico del lactante y enfermedades del hígado.</p>

<p>“Enfermedad por Hígado Graso”. (2019, Feldstein, A. &amp; Kay, M.).</p>	<p>El documento habla ampliamente sobre la enfermedad de hígado graso, qué es, qué tan frecuente se da, causas más comunes, señales y síntomas de la enfermedad, cómo se logra diagnosticar, riesgos, y finalmente el tratamiento. Se menciona la intervención quirúrgica en el paciente como un riesgo, ya que es una cirugía complicada y costosa.</p>
<p>“Alimentos Funcionales: Impacto y Retos para el Desarrollo y Bienestar de la Sociedad Colombiana”. (2015, Fuentes, L., Acevedo, D. &amp; Gelvez, V.).</p>	<p>Se trata de una investigación donde se analizan los alimentos funcionales (se incluyen probióticos). se mencionan los tipos y la aplicación de cada uno de ellos. Se evalúa. desde la utilización en el campo de la salud, el impacto socioeconómico, la inversión hasta la participación de los países en desarrollo. Se da una explicación del comportamiento del consumidor y de su variabilidad a través del tiempo, con las exigencias de los consumidores, donde se visualiza cómo ellos se dirigen más a la compra de nuevos productos con propiedades que puedan brindarles un valor nutritivo, y otros componentes con actividad a nivel fisiológico.</p>
<p>“Hígado graso afecta hasta un 40% de la población”. (2018, Garbanzo, J.).</p>	<p>Se trata de un artículo publicado por el noticiero en línea del Grupo la República. en Costa Rica. en el 2018. Analiza cómo se ve afectada la población nacional ante la enfermedad de hígado graso no alcohólica, donde se reportan 1.094 personas fallecidas entre el 2012 y el 2015. Los especialistas</p>

	<p>concluyen que esta enfermedad es sumamente silenciosa, debido a que, según los pacientes, desconocían su existencia y, así mismo, recomiendan el chequeo del hígado al menos cada dos años.</p>
<p>“Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica”. (2013, García, L., Gonzales, R., Martín, V., Mendoza, J. &amp; Moreno, R.).</p>	<p>La investigación se realizó con el fin de visualizar el abordaje clínico de la enfermedad. Las pruebas en animales dieron como resultado un efecto positivo al usar probióticos con antibióticos, ya que se denotaba una reducción del sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disminución de endotoxinas y del nivel de esteatosis e inflamación hepáticas, y al utilizar el probiótico se disminuía el daño hepático, por medio de la reducción de los niveles de TNF-<math>\alpha</math>. Los autores concluyeron que los resultados señalan que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la modificación epitelial puedan ser una posible diana terapéutica en los pacientes con la patología.</p>
<p>“Probióticos en las Enfermedades Hepáticas” (2013, Guarner, C., Sánchez, E. &amp; Soriano, G.).</p>	<p>El artículo trata del análisis del efecto del probiótico en diversas enfermedades del hígado. Con respecto al tema central, enfermedad de hígado graso, los autores visualizaron o tomaron en cuenta otro estudio realizado en ratas obesas, donde se ha observado una disminución del daño histológico hepático; así mismo, la concentración hepática de ácidos grasos y</p>

	<p>los niveles séricos de transaminasas. Por ello, concluyen que los probióticos podrían ser eficaces en la esteatohepatitis no alcohólica.</p>
<p>“Escalamiento a nivel semiindustrial de la producción de una bebida de agua de coco (<i>Cocos nucifera</i> L.) microfiltrada adicionada con el cultivo probiótico <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i>” (2017, Hernández).</p>	<p>Es una tesis realizada en Costa Rica, para la Universidad de Costa Rica, donde el autor realiza un análisis industrial sobre el impacto o beneficio que hay en la producción de un alimento que contenga un probiótico. Al mismo tiempo, aparte de hacer un análisis mercadotécnico, él investiga la parte beneficiosa a nivel de la salud, y menciona diversas enfermedades en las que estos actúan, para que exista un atractivo por el producto.</p>
<p>“Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica”. (Lanuza, Sapunar &amp; Hofmann, 2018).</p>	<p>Hacen un análisis del tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólica. Establecen la problemática con respecto al abordaje terapéutico que brindan los especialistas médicos, ya que, al haber gran cantidad de fármacos utilizados para hígado graso, el paciente generalmente es polimedicado y con resultados no tan efectivos. Finalmente investigaron sobre la intervención con probióticos, donde, como resultado, estos manifiestan una eficacia en el padecimiento al regular la respuesta inmune y el proceso inflamatorio.</p>
<p>“Efectos Clínicos de los Probióticos: Qué Dice la Evidencia”. (2012, Manzano, Estupiñán &amp; Poveda).</p>	<p>Los autores informan sobre los beneficios de consumir probióticos, con respecto a la mejoría del metabolismo de los lípidos, lo</p>

	<p>que quiere decir que ayudan ampliamente en la regulación de los niveles de las lipoproteínas de baja y alta densidad. Se destacan específicamente <i>lactobacillus</i> y <i>bifidobacterium</i> y, de igual forma, con productos fermentados y combinados con los ya mencionados; o sea, se destaca el uso de alimentos como tales.</p>
<p>“Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.” (Moctezuma, C., 2018).</p>	<p>En dicho documento se mencionan varios datos estadísticos importantes con respecto a la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, seguida de generalidades de la enfermedad como tal. Se dirige principalmente hacia el tratamiento de la patología, desde lo más sencillo, que es el cambio de alimentación, tratamiento farmacológico, hasta la intervención quirúrgica.</p>
<p>“Probióticos: del laboratorio al consumidor”. (2015, Rodríguez, J.).</p>	<p>El artículo se enfoca en la identificación de un organismo probiótico para la óptima evaluación con respecto a la seguridad, efectos adversos y los factores que se deben tomar en cuenta en cuanto a la elección de un microorganismo. De igual manera, se habla ampliamente de la parte comercial del producto, la importancia de este para con el consumidor y los asuntos que se deben evaluar para su uso correcto.</p>

Nota: Elaboración Propia.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el siguiente capítulo se presenta el análisis de los resultados obtenidos, al explorar diferentes artículos sobre el tema. Los artículos en estudio son del 2011 al 2019, y se han analizado de manera individual, con el fin de generar una relación o visualizar las diferencias con respecto a lo descubierto y concluido por cada autor.

Los resultados se irán desarrollando conforme a cada objetivo planteado en la investigación, con respecto a la eficacia y seguridad, donde los artículos denoten que efectivamente exista una acción del medicamento sobre la enfermedad de hígado graso y qué tan seguro es el agente como tratamiento; seguidamente, las ventajas y desventajas de la utilización de los probióticos, con el fin de realizar un análisis comparativo, si son más los beneficios que quizás las limitantes que presenten y, finalmente, el impacto a nivel económico del uso de los microorganismos, en los pacientes.

A continuación, se presenta una serie de datos significativos con respecto a la eficacia de los probióticos en el tratamiento de hígado graso.

En los autores Lanuza, Sapunar & Hofmann (2018), con su aporte en la investigación, se logra visualizar cómo catalogan los diversos tratamientos para la enfermedad de hígado graso. Es de suma importancia observar cómo se enfocan en diversos grupos: antidiabéticos (metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP4, agonistas de GLP-1), antioxidantes (vitamina E y polifenoles), ácidos grasos (EPA/DHA) y “otros” como los probióticos, pentoxifilina, ezetimibe, orlistat y antihipertensivos IECA/ARA-2; estos últimos catalogados como tratamientos no conocidos, pero que poseen efectividad, ya que son considerados y mencionados dentro del tratamiento para la afección.

Mientras tanto, Botero *et al.*, (2016) mencionan, de manera no tan profunda, unos cuantos fármacos tomados en cuenta para llevar a cabo una terapia farmacoterapéutica eficaz y oportuna. Entre esos medicamentos se encuentran: la vitamina E, metformina, ácido

ursodesoxicólico, probióticos y los ácidos poliinsaturados, donde, de igual manera, se logra visualizar la aparición de los microorganismos en estudio.

En otro artículo se mencionan como principales, la sibutramina y el orlistat, seguidos de los antidiabéticos como la metformina, tiazolidinedionas, agonistas ppar- $\gamma$  y por último, pero no menos importantes, la Vitamina E, fibratos, ácido ursodesoxicólico (ursodiol), estatinas, probióticos, pentoxifilina y losartán, evidenciando, una vez más, cómo expertos, como Carrillo & Muciño (2011), utilizan como vía alternativa los probióticos para tratar la patología.

García *et al.* (2013) los dividen por grupos, desde el tratamiento de la resistencia a la insulina (tiazolidinedionas, metformina, miméticos de incretinas), fármacos que inducen la pérdida de peso (Orlistat Sibutramina), los bloqueantes del receptor cannabinoide (rimonabant), hipolipemiantes (estatinas), agentes citoprotectores, antioxidantes (pentoxifilina, ácido ursodesoxicólico tocoferol, vitamina E, N-Acetilcisteína, betaína), bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II) y las últimas opciones terapéuticas que se mencionan hasta el final, debido a que se encuentran en investigación (antibióticos, probióticos, agonistas de los receptores farnesoide X, flebotomías y terapia quelante de hierro, suplementos de Omega 3), donde se recalca que estas vías son meramente efectivas, pero que se deben realizar aún más estudios.

Por último, Aller *et al.* (2018) se enfocan en la Vitamina E, pioglitazona y los agonistas GLP-1. En este caso los autores no explicaron una amplia gama de medicamentos; fueron más generales por los que son mayoritariamente utilizados, y no se mencionan los probióticos como una alternativa terapéutica.

Los diferentes autores se enfocan en el desarrollo y explicación de cada fármaco, que aparecen en la lista anterior, los cuales son medicamentos utilizados en la enfermedad de hígado graso, elegidos a dependencia de la condición del paciente y del criterio del médico; se destaca que cada uno es utilizado para un síntoma diferente o realizando combinaciones de varios de ellos, para generar algún efecto mayor. Ya que la enfermedad no tiene cura, se decide abordar cada signo presente en el paciente.

Se puede observar la aparición de los mismos fármacos o tipos de fármacos en varios artículos de diferentes autores, lo que quiere decir que ellos siguen un patrón sobre el tratamiento de la enfermedad. Los medicamentos a utilizar son de distintas categorías, debido a que la enfermedad no tiene un tratamiento específico y solamente se tratan los síntomas; por ende, se mencionan los diferentes mecanismos de acción de cada uno para que se explique, de mejor manera, que área es en la que actúa y mejora la condición del afectado.

En el caso de los probióticos, fueron mencionados en 4 de 5 de estos artículos como tratamiento para la enfermedad. Si bien es cierto, actualmente se encuentran en estudio, ya que hace falta evidencia, por lo que todavía no podría ser catalogado como un tratamiento como lo hacen los autores, sino como un uso alternativo de ellos, pero, al mismo tiempo, se debe destacar que al ser mencionado y explicado por los autores, demuestra que estos poseen eficacia en la patología.

**Tabla 13. Comparación de la elección por expertos de fármacos o procedimiento, ante la enfermedad de hígado graso, según su clasificación y la cantidad de signos que estos tratan**

Fármaco o Tratamiento de elección	Clasificación	Cantidad de signos que tratan
<b>Probióticos</b>	Emergente.	2
<b>Ácido Urodesoxicólico</b>	Equívoco.	2
<b>Trasplante de microbiota fecal</b>	Emergente.	2
<b>Otros</b>	Disponibles, Emergentes, Equívocos, En estudio clínico.	1

Fuente: Elaboración Propia.

La utilización de probióticos ante la enfermedad de hígado graso, en el artículo publicado por Moctezuma (2018), se refleja en dos casos importantes. Se visualiza cómo se administran en la regulación de las vías metabólicas, la inflamación y el estrés oxidativo,

pero no se observa elección alguna para la fibrosis que pueda existir en estos casos. Únicamente se utilizan el simtuzumab y el inhibidor GR-MD-02, el cual se encuentra en ensayo clínico.

Por otra parte, en comparación con los demás fármacos a utilizar ante la enfermedad de hígado graso no alcohólico, los únicos que se encuentran en la misma posición que los probióticos son los ácidos biliares, en este caso ácido ursodesoxicólico, que, según el autor, el uso empleado es equívoco. Se observa que la otra opción es el trasplante de microbiota fecal, que se encuentra catalogado como un fármaco emergente, de la misma manera que los probióticos. De esta manera, se finaliza el análisis, observando que los demás fármacos solo son utilizados ante un solo signo de los 3 anteriormente mencionados, reflejando que los probióticos son más viables que la gran cantidad de medicamentos mencionados en la investigación realizada por dicho autor.

Se adjunta la tabla utilizada en el marco teórico, para una mejor comprensión del resultado anterior.

Tabla 14. Clasificación del Tratamiento Farmacológico según el nivel de daño hepático

	Vías metabólicas	Inflamación y estrés oxidativo	Fibrosis
<b>Disponibles</b>			
Pioglitazona	X		
Vitamina E		X	
Agonistas GLP	X		
Pentoxifilina		X	
<b>Equívocos</b>			
Metformina	X		
Fibratos	X		
Ácidos grasos omega 3	X		
Sintuzumab			X
Ácido ursodesoxicólico	X	X	
<b>Emergentes</b>			
Saroglitazar	X		
Estatinas	X		
ARA-II			
Probióticos	X	X	
Trasplante microbiota fecal	X	X	
<b>En ECC para NASH</b>			
Ácido obetecólico <sup>a</sup>	X		
Elafibranor <sup>a</sup>	X		
Aramchol	X		
Bitartrato de cisteamina		X	
IWA-337	X		
GR-MD-02			X
Cenicriviroc		X	
Selonsertib		X	
Emricasan		X	
Oltipraz	X		
IWA-124e		X	

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina I; ECC: ensayo clínico controlado; GLP: péptido similar al glucagón tipo 1 (glucagon-like peptide); NASH: esteatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis).

<sup>a</sup> Fase 3.

Nota: Moctezuma (2018).

A continuación, se presentan los datos recopilados con respecto a la eficacia del uso de los probióticos, específicamente en la mejoría o desaparición de síntomas determinados, que según la fisiopatología son pertenecientes a la enfermedad de hígado graso no alcohólica.

En primera instancia se habla del factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), el cual es un signo que se ve afectado ante la enfermedad de hígado graso. Para la demostración de la efectividad de los probióticos, se logra visualizar ampliamente cómo estos logran actuar ante este carácter.

Esta propiedad fue evaluada en dos arduas investigaciones, donde los autores Guarner *et al.* (2013) y García *et al.* (2013), se enfocaron en la caracterización de diversos síntomas de pacientes que han desarrollado esta enfermedad. Precisamente, en estos dos artículos mencionados, se logra observar cómo ambos autores aseguran que los organismos probióticos poseen acción en el factor de necrosis tumoral alfa.

De manera más específica, García y sus colaboradores, en el artículo publicado en el 2013, mencionan a los probióticos como otras opciones terapéuticas en las enfermedades hepáticas, donde el  $\text{TNF}\alpha$  es un factor indispensable para la aparición de síntomas delimitantes de la enfermedad, probando, a través un análisis con ratas, la desaparición de ellos, mediante la disminución del factor de necrosis tumoral alfa ante el consumo de probióticos.

Por otra parte, Guarner y sus colegas desarrollan, en la enfermedad hepática, un amplio análisis; con respecto a los probióticos destacan la acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa, lo cual relacionan directamente con la participación de este sobre un factor de riesgo, o que predispone al paciente para que se desarrolle la enfermedad en el organismo, específicamente la resistencia a la insulina.

Ambos artículos mencionan un factor importante que desarrolla sintomatología esencial en la enfermedad; al ser disminuida o erradicada por los probióticos, se puede observar que estos agentes tienen la capacidad de disminuir el impacto de la afección.

El estrés oxidativo es otro factor que se ve modificado de gran manera durante el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólica. Los siguientes autores afirman que los probióticos poseen un mecanismo de acción específico para este signo: Guarner *et*

*al.* (2013) y Araneda, Poniachik, Jiménez & Poniachik (2016), lo cual demuestra, mediante los artículos publicados por estos investigadores, que los probióticos ayudan ante la aparición de este factor tan significativo.

El estrés oxidativo es un proceso que se da cuando no hay un balance metabólico, por lo que es importante tratar este factor. Los autores anotados en la tabla anterior mencionan cómo los probióticos lograron disminuir o actuar sobre el estrés oxidativo producido durante la enfermedad de hígado graso no alcohólico, lo cual es sumamente importante, ya que se evita la evolución del padecimiento, retardando el cambio estructural a nivel hepático, el envejecimiento del órgano y la muerte celular.

La acción que ejercen los probióticos sobre el estrés oxidativo, permite que haya una mejora a largo plazo con respecto al pronóstico y el avance del paciente. Sin duda, gracias al aporte científico e investigativo de los autores, se visualiza la efectividad de los microorganismos ante la patología en estudio.

La inflamación hepática es el síntoma más representativo, debido a que es el único que se puede detectar cuando se hace la exploración física al paciente, y este presenta algún malestar o, como dicen, una sensación de “pesadez”. Existe un grupo de autores que en sus investigaciones lograron determinar que los probióticos tienden a disminuir de manera eficaz los niveles de inflamación a nivel de hígado; este conjunto de científicos es: Araneda, Poniachik, Jiménez & Poniachik (2016) y Lanuza, Sapunar & Hofmann (2018), quienes hicieron dos distintos estudios con resultados bien definidos.

De manera puntual, con respecto a la inflamación, los probióticos se destacan, según Araneda y sus colaboradores, así como Lanuza *et al.*, donde se habla de la respuesta positiva del hígado en presencia de estos disminuyendo la inflamación, lo cual se da cuando el daño hepático se descontrola o acelera, provocando una regeneración celular desordenada y, con ello, el desarrollo de inflamación. La eficacia ante este factor es sumamente importante, ya que va de la mano con otros factores ya mencionados con antelación, y podría estar evitando que después de la inflamación hepática se dé el daño histológico, por lo que podrían ser una opción viable como profilaxis.

A continuación, se presentan datos recopilados de manera agrupada de otros signos que logran verse disminuidos o erradicados ante el consumo de probióticos en la enfermedad de hígado graso, con su respectivo efecto específico.

**Figura 14. Efectos positivos sobre la respuesta inmune ante el consumo de probióticos, según autores**

García *et al.* (2013)

- Disminución de endotoxinas

Araneda, Poniachik, Jiménez & Poniachik (2016)

- Activación de citoquinas proinflamatorias

Lanuzal, Sapunar & Hofmann (2018)

- Regula la respuesta inmune

Nota: Elaboración Propia.

En los artículos mencionados anteriormente, se dice que la respuesta inmune es otro factor importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que el órgano estudiado, en este caso el hígado, pierde la capacidad de enfrentar situaciones predisponentes para que la patología siga su curso y se agrave más. García *et al.*, en su artículo, mencionan la capacidad de los probióticos de actuar sobre la respuesta inmune, específicamente la disminución de endotoxinas, lo cual es sumamente favorable para la protección del órgano en caso de cualquier eventualidad durante el desarrollo de la enfermedad, ya sean infecciones o agentes que deseen irrumpir el bienestar en el organismo.

Seguidamente, Araneda y sus colaboradores, en el 2016, en su publicación, estudian los probióticos debido al descubrimiento de la relación existente entre microbiota intestinal y el hígado, demostrando que los microorganismos actúan en la respuesta inmunitaria, de manera tal que logran activar citoquinas proinflamatorias, las cuales participan en la

disminución de síntomas importantes, tales como: la inflamación o la promoción de la curación del tejido, lo cual es positivo para los pacientes que estén ante este padecimiento.

Los artículos, en este caso, mencionan uno de los aspectos más importantes, que desarrolla sintomatología específica en la enfermedad; al ser regulada o activada por los probióticos, se puede observar que los organismos tienen la capacidad de disminuir el malestar producido durante la patología.

**Figura 15. Efectos positivos a nivel histológico ante el consumo de probióticos, según autores**

**García *et al.* (2013)**

- Modificación epitelial

**Guarner *et al.* (2013)**

- Disminución del daño histológico hepático

**Castañeda (2018)**

- Mejoras histológicas

Nota: Elaboración Propia.

La histología representa una parte importante, ya que es usual que cuando se detectan daños hepáticos, generalmente exista, a nivel microscópico, algún cambio conformacional y estructural, lo que representa el avance de la enfermedad como tal. La eficacia de los probióticos es notable según el primer autor, debido al análisis realizado en ratas obesas, donde se visualizó una mejoría a nivel histológico en el hígado, destacando que la obesidad en las ratas representa la afectación hepática, debido a todo lo que acarrea la condición de obesidad.

García *et al.* mencionan que los probióticos tienen la capacidad de modificar el epitelio hepático, lo cual hace referencia a que pueden actuar en la regeneración estructural

y, por ende, que se denoten cambios a nivel histológico. El cambio epitelial abarca desde la célula hasta el tejido como tal, lo cual es muy poco común que se logre con un medicamento, y se podría estar ante un avance sumamente importante a nivel de la salud. De igual manera, Castañeda (2018) recalca que estos microorganismos tienen actividad importante con respecto a las mejoras histológicas.

**Figura 16. Efectos positivos sobre el metabolismo de los lípidos ante el consumo de probióticos, según diferentes autores**

**Manzano, Estupiñán & Poveda (2012)**

- Disminución de LDL y aumento de HDL

**Guarner *et al.* (2013)**

- Disminución de transaminasas

**Araneda, Poniachik, Jiménez & Poniachik (2016)**

- Mejora en las transaminasas

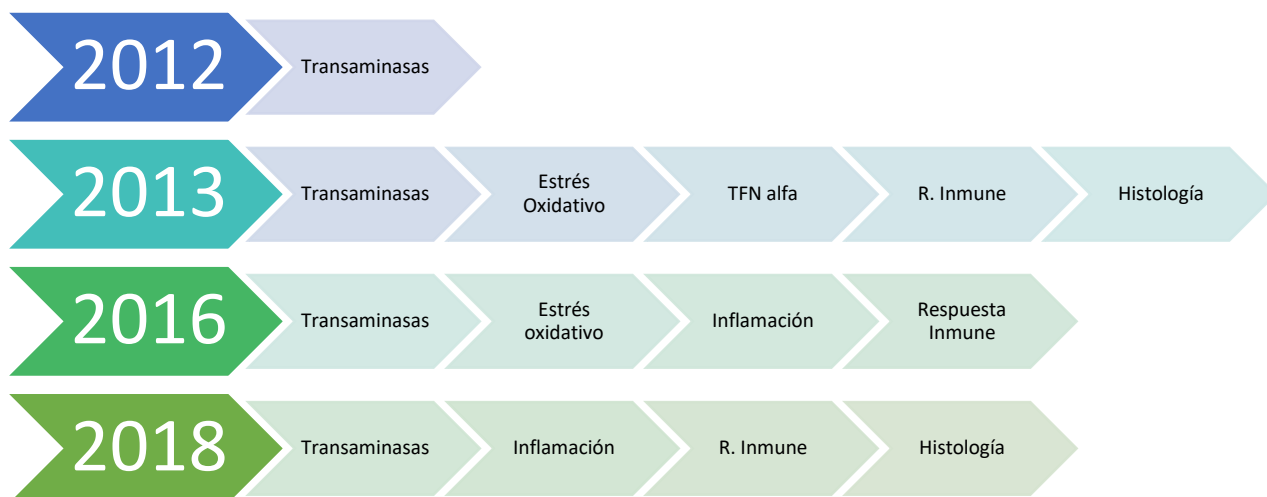
**Castañeda (2018)**

- Disminución de niveles de transaminasas

Nota: Elaboración Propia.

Se puede observar que, en el metabolismo de los lípidos, a través de los años hay más evidencia con respecto a los otros síntomas mencionados, sobre la eficacia que poseen los probióticos ante la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Esta manifestación es una de las primeras que se dan en esta enfermedad, por lo que, al tratarse en primera instancia y de manera rápida, podría haber una respuesta más positiva y se podría evitar, a largo plazo, la aparición de un daño mayor.

**Figura 17. Aparición de los efectos positivos de los probióticos según los años de las publicaciones de los autores**



Nota: Elaboración Propia.

La figura anterior representa el uso de los probióticos basándose en el efecto positivo producido ante la administración de estos productos en pacientes con hígado graso. Se visualiza cómo, a través de los años, en diferentes artículos escritos por diferentes autores, el signo que los probióticos logran regular más, o es mayoritariamente común, es el de las transaminasas, que es un factor indispensable para regular la cantidad de grasa que puede tener acumulado el hígado y que, de esta manera, no empiecen a aparecer las otras manifestaciones que afectan el metabolismo normal. Sin embargo, se logra ver que los demás también son bastante significativos para que, de esta manera, se logre manejar adecuadamente la enfermedad.

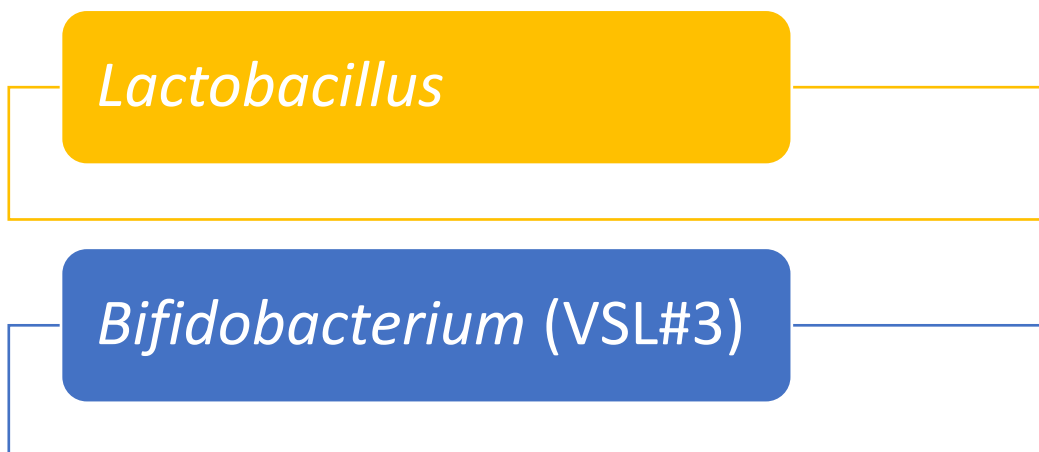
**Figura 18. Síntomas y Signos presentes en los pacientes con enfermedad de hígado graso con el tratamiento elegido según los autores**

<p><b>Transaminasas altas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatinas</li> <li>• Probióticos</li> </ul>	<p><b>Paciente con resistencia a la insulina o diabético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> <li>• Análogos glp-1</li> <li>• Antagonistas dpp-4</li> <li>• Probióticos</li> </ul>	<p><b>Paciente obeso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatinas</li> <li>• Probióticos</li> <li>• inductores de la reducción de peso</li> </ul>	<p><b>Estrés Oxidativo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probióticos</li> </ul>	<p><b>Fibrosis Hepática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probióticos</li> </ul>
--	--	---	--	---

Nota: Elaboración Propia.

Se puede observar la elección de los médicos para el abordaje de la enfermedad de hígado graso, según el factor predisponente para cada uno, teniendo en cuenta diferentes otros aspectos como la obesidad u otras enfermedades que no aparecen en el cuadro anterior. Los probióticos, por sus amplios mecanismos de acción, tienen gran efectividad en todos los signos presentes en la mayoría de pacientes con enfermedad de hígado graso; lo que se debería evaluar es: la respuesta del paciente ante estos agentes, el tipo de probiótico y cuál es el que presenta una mayor afinidad por la afección.

**Figura 19. Probióticos con evidencia de eficacia, que siguen en estudio para tratar la Enfermedad de Hígado Graso**



Nota: Elaboración Propia.

Con respecto a la cepa específica, que evidencia efectividad en la enfermedad de hígado graso, se mencionan los probióticos de manera generalizada. En la presente investigación se lograron recopilar diferentes artículos, en los cuales se destacan dos grupos que fueron los que obtuvieron resultados más concisos en los estudios realizados por los autores.

Los probióticos, mencionados anteriormente, son las cepas que más se destacan en los artículos sometidos a estudio, caracterizados por tener efectos benéficos ante la aparición de signos metabólicos característicos de la enfermedad de hígado graso. Los investigadores que los han estudiado enfatizan que, de igual manera, estos deben seguir sometiéndose a estudios, por ser una nueva y reciente aplicación, y que todavía no se sabe cuál es más efectivo, más rápido, la dosis entre otros datos importantes que se deben evaluar.

Los datos presentados seguidamente, hacen referencia a las guías existentes para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso y de la utilización de probióticos, tomando en cuenta la efectividad de estos agentes, así como también la seguridad que poseen.

Estas guías fueron elaboradas con el objetivo de dar un uso óptimo de los probióticos ante la enfermedad de hígado graso según la necesidad del paciente y la opinión del experto, donde se refleja que son efectivos y tienden a ser seguros, pero que se necesitan más investigaciones y evidencia. Es importante, ya que la realización de estudios puede generar un gran avance para la enfermedad que hasta ahora no tiene un tratamiento específico.

Por otra parte, en otro artículo, donde se expresan datos sobre la seguridad de los probióticos, los autores manifiestan que el factor indispensable para determinar la seguridad del medicamento es el tipo de microorganismo que se esté utilizando, así como la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del consumidor y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el paciente. De esta manera, se visualiza que son muy pocos los casos donde se ha establecido una reacción adversa por parte de los probióticos. y que los afectados han sido pacientes con enfermedades severas. El autor Rodríguez asegura lo siguiente: “Esta bajísima incidencia es especialmente destacable teniendo en cuenta el amplio uso de este tipo de productos. Por ejemplo, el riesgo de infección por el uso de *Lactobacillus* es de aproximadamente un caso por cada 10 millones de personas”.

Según la evidencia recopilada, los autores Doron & Snyderman mencionan tres grandes grupos de microorganismos que se han visto implicados en la aparición de algún efecto adverso. Se puede observar cómo cada cepa posee un patrón de reacciones no farmacológicas similares.

El *Lactobacillus rhamnosus* es el primer probiótico destacado, el cual se ha visto ampliamente relacionado con efectos adversos como:

- Sepsis.
- Acidosis.
- Resistencia a antibióticos.
- Efectos de los excipientes.

Seguidamente se encuentra *Saccharomyces cerevisiae*, donde se destacan:

- Asociado a sepsis.

- Resistencia a antibióticos.
- Efectos de los excipientes.

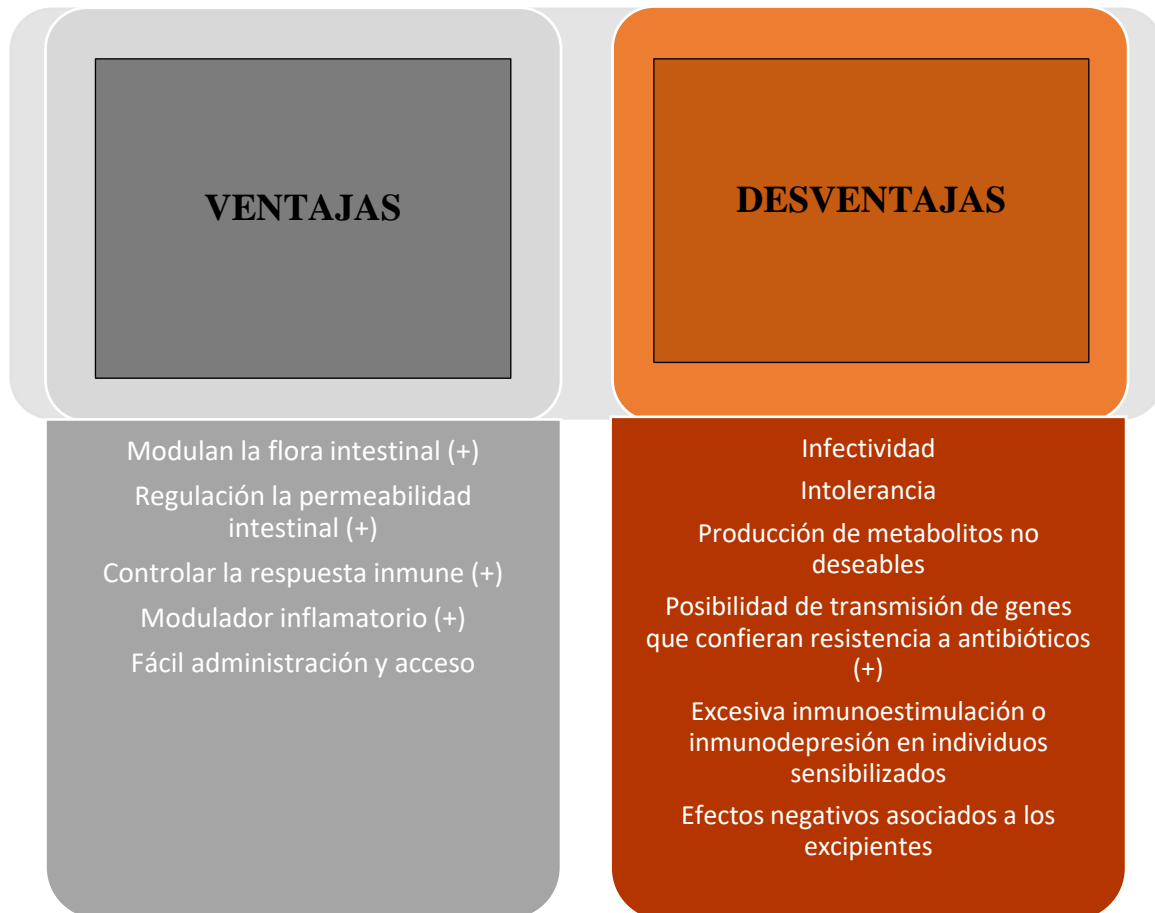
Por último, se encuentra el *Bacillus subtilis*:

- Resistencia a antibióticos.
- Efectos de los excipientes.

Se puede observar cómo los efectos producidos son repetitivos en las cepas; se debe destacar que el estado del paciente en estos casos es un factor predisponente para que el organismo adquiera o manifieste alguno de estos signos o síntomas, al tener algún contacto con el probiótico.

Es importante tomar en cuenta que se trata de infecciones que son reversibles, que responden de manera efectiva ante la aplicación de algún antibiótico; también se debe valorar que son sumamente escasos los tipos de probióticos implicados, en comparación con la amplia gama de especies y subespecies que existen de los microorganismos.

**Figura 20. Ventajas y Desventajas del uso de probióticos como terapia en la Enfermedad de Hígado Graso. (El signo de más (+) denota que la ventaja o la desventaja fue mencionada en más de un artículo)**



Nota: Elaboración Propia.

Se logra visualizar, ante el consumo de probióticos, una cantidad más grande de desventajas que ventajas; esto se debe a que se generalizan los efectos adversos, lo que quiere decir que puede que estos efectos ocurran, mas no sucede en todos los pacientes, ya que son dependientes de múltiples factores, sean internos o externos, y hay evidencia que muchas de estas situaciones se presentan en casos sumamente extraños, según el autor Rodríguez (2015) en su investigación.

Mientras tanto, en otro artículo, realizado por Guarner (2013), se observan las ventajas del uso ante la enfermedad de hígado graso, que se basan específicamente en el mecanismo de acción que se genera al consumirlos, lo que representa que estos efectos

siempre están presentes en el organismo al ser consumidos. De igual manera, las ventajas son en su totalidad mencionadas en diversos artículos utilizados en la investigación, lo que quiere decir que son más representativas que las desventajas.

A continuación, se desarrollan los resultados que hacen referencia al impacto socioeconómico ante el consumo de probióticos en la enfermedad de hígado graso, desde lo más general.

Rodríguez enfatiza sobre el área meramente comercial, donde se habla de la posibilidad de que exista una educación sobre los productos denominados probióticos, que se tenga a disposición una información certera y una planificación, al momento de educar a los consumidores, acerca de lo que se está obteniendo a partir de que se empiezan a crear estos productos hasta que son comprados por ellos. Existe la necesidad de brindar la información adecuada sobre la microbiota, sus funciones, beneficios entre otras, que logran capturar la atención de los pacientes. independientemente del costo, debido a sus múltiples usos en la mejoría de la salud.

El impacto socioeconómico que ha generado el consumo de este tipo de microorganismo se refleja, según Fuentes, Acevedo & Gelvez (2015), con un gran aporte en el campo de la realización de nuevos productos, como alimentos que contengan y brinden un aporte positivo para el consumidor; en este caso su salud, sobre todo como nuevos tratamientos para enfermedades como la de hígado graso, por lo que se ha visualizado un aumento en la demanda y, con respecto a esto, la oferta la sobrepasa, dependiendo de cómo se van generando nuevas investigaciones en este campo.

Hernández (2017), a nivel nacional, con su investigación realizada a nivel industrial, de un nuevo producto a base de probióticos, específicamente del *Lactobacillus*, con el propósito de crear un producto alimenticio que llame la atención de la población y que tenga distintos beneficios en la salud del consumidor, se visualiza por parte de la población estudiada una aceptación del producto en cuanto a suposiciones de costo-beneficio, y lo atractiva que resulta la propuesta de un producto con tales características.

Así mismo, se visualiza el impacto desde otra perspectiva, donde la utilización de múltiples medicamentos para la enfermedad conlleva un gasto importante para la persona

afectada; se dice que un paciente con hígado graso podría estar consumiendo hasta 5 fármacos distintos, dependiendo de su condición. Los probióticos, al ser organismos que actúan con diversos mecanismos de acción, podrían evitar la polimedicación del paciente y que, aparte de disminuir efectos adversos o malestares producidos por los medicamentos, pueden participar en la disminución del gasto.

Por otra parte, cuando el paciente se encuentra en una condición avanzada de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, se recomienda la cirugía, según Feldstein et al., dependiendo del especialista. Para la realización del procedimiento quirúrgico, en el país se cuenta con la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), donde las listas de espera para cirugías son sumamente extensas; por otra parte, en instituciones de salud privada la atención es inmediata, pero hay que recalcar que el gasto económico es bastante significativo.

No quiere decir que los probióticos tengan la capacidad de restaurar el hígado, de tal manera que este ya no requiera una intervención de este tipo, sino que, en dado caso un paciente tratado a tiempo con un fármaco más efectivo, puede evitar que exista tal daño para que, a futuro, este necesite una cirugía peligrosa, invasiva y costosa.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A continuación, en el capítulo presente se pretende exponer, de manera concreta, las conclusiones del proyecto, así como también las recomendaciones; esto gracias a la ardua investigación y el análisis sobre el tema presentado, después de la finalización de los resultados, donde finalmente se logró llegar, por medio de los objetivos planteados, desde el objetivo general hasta cada uno de los tres objetivos específicos determinados al inicio del estudio, con el propósito de demostrar la actividad de los agentes probióticos en la enfermedad de hígado graso, y así presentar una nueva alternativa terapéutica de fácil acceso para dicha patología, que en la actualidad afecta a una gran cantidad de personas.

### Conclusiones

En primera instancia, se concluye que los probióticos son utilizados por diversos especialistas a nivel mundial para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso; hay que destacar que no es una indicación directa de los microorganismos, sino un uso alternativo o recientemente descubierto. Seguidamente, se observa la efectividad de los probióticos en la enfermedad de hígado graso, debido a sus múltiples mecanismos de acción a nivel hepático y metabólico, mejorando, en repetidas ocasiones, la condición del paciente con la enfermedad.

Los probióticos poseen grandes niveles de eficacia ante la afección, ya que se denotan puntualmente los signos y síntomas más importantes de la enfermedad, donde los probióticos tienen la capacidad de erradicarlos o disminuirlos; así mismo se visualiza que es un fármaco que abarca todos los vacíos de la patología que otros medicamentos no pueden tratar. Los probióticos destacados a utilizar en la enfermedad de hígado graso son los *Bifidobacterium* y el *Lactobacilus*.

Con respecto a la seguridad, se demuestra el empeño de los investigadores de comprobar cuán seguras son estas sustancias, por medio del desarrollo de guías para la determinación de dicha seguridad ante el consumo de ellos en cualquier patología, tomando en cuenta muchos factores por parte del paciente. También, se visualiza cómo consumirlos es seguro, de modo que ya por sí solos, estos fármacos no tienen gran cantidad de efectos adversos u efectos secundarios, y es muy poco probable que se produzca alguna consecuencia

no esperada al ser administrados, ya que dependen de múltiples factores, ya sean externos o internos.

Los probióticos tienen múltiples ventajas y desventajas. Se puede concluir, con la investigación realizada, que estos microorganismos tienen, en su mayoría, efectos benéficos en el organismo, mejorando la condición en la que se encuentran los afectados, o de la misma manera previniendo la enfermedad; esto recae nuevamente en los mecanismos de acción que poseen y que se han descubierto.

Las ventajas que aportan son más significativas, ya que, debido a los distintos mecanismos de acción del probiótico, este va a actuar no solamente en el órgano diana, que en este caso es el intestino delgado, sino que va adquiriendo efectos favorecedores, como por ejemplo el hígado y todas las vías relacionadas con el órgano, a diferencia de las desventajas, las cuales en realidad son casi nulas.

El impacto económico, ante un producto como este, se ve reflejado cuando se compara el costo beneficio; es decir, que en su mayoría los pacientes prefieren su bienestar que el gasto generado ante el consumo de un medicamento poseedor de tantas propiedades favorables en la salud del ser humano. En este caso, se visualiza que los tratamientos de la enfermedad de hígado graso varían, pero al ser una patología que es tratada con diversos medicamentos, el gasto requerido es grande, en comparación con la compra de un solo fármaco, o la disminución del consumo de estos, por la administración del probiótico que puede ejercer la función de los otros. De igual manera, ante la intervención quirúrgica, que sobrepasa en gran medida su precio, comparado con el de un medicamento.

### **Recomendaciones**

A los profesionales de la Salud, tanto los médicos como los farmacéuticos, mantenerse informados y en constante actualización de nuevas terapias descubiertas, o nuevos usos detectados en fármacos para enfermedades crónicas, como la enfermedad de hígado graso.

A los especialistas gastroenterólogos o hepatólogos, que se vean impulsados a realizar guías que ayuden a futuros profesionales para poder abordar, de una mejor manera, la patología.

A los profesionales nutricionistas, que logren incentivar a sus pacientes para que tengan una mejor calidad de vida, y así se logre evitar el desarrollo de enfermedades tan comunes, y que son difíciles de tratar, como lo es la EHGNA.

A la Universidad Internacional de las Américas, que motive el área investigativa con respecto a la parte clínica en enfermedades comunes que no poseen cura ni tratamiento específico.

También, que se fortalezca, por parte de la educación, de igual manera, en la Universidad Internacional de las Américas, en diversas materias como Farmacología, Farmacia Comunitaria y Farmacia Hospitalaria, la enseñanza de los diversos abordajes terapéuticos en este tipo de enfermedad o en el tipo de fármaco que se encuentra en investigación, con el fin de que no se visualice, de manera general, todo esto con respaldo científico.

Se les recomienda, a los futuros investigadores, que sigan desarrollando ensayos clínicos para que exista un mayor respaldo, a nivel científico, con respecto a la comprobación de la efectividad del uso de los probióticos en la enfermedad de hígado graso, y que se emplee ampliamente en el tratamiento de la afección.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Academia Americana de Médicos de Familia. (2017). Probióticos. Family Doctor. Recuperado de: <https://es.familydoctor.org/probioticos/>
- Academia Nacional de Medicina. (2015). Enfermedad por hígado graso no alcohólico. Boletín de Información Clínica y Terapéutica; 24 (5):7-8. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v60n2/2448-4865-facmed-60-02-43.pdf>
- Aller R. et al. (2018). Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Gastroenterología y Hepatología.
- Araneda, M., Poniachik, R., Jiménez, A. & Poniachik, J. (2016). Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico. Gastroenterol. Latinoam.; Vol. 27, Supl. N° 1, S 47-S 50.
- Arredondo, A., Amores, J. & Guerrero, G. (2010). Terapias actuales y emergentes en el hígado graso no alcohólico. Revista Archivo Médico de Camagüey. Vol. 14. Núm. 1.
- Arus, E., Cand, C., Herrera, A., N León, A. & Nasiff, (2007). Hígado graso. Enfoque diagnóstico y terapéutico. Rev. Cubana Med. Vol. 46, N° 1. Ciudad de La Habana.
- Azpiroz, F. & Catalayud, G. (2015). Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. Nutr. Hosp.; 31(Supl. 1):59-63.
- Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (2019). Lactobacilo. Medline Plus. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/790.html>
- Beltrán, O., Galindo, A., Garzón, M., Hernández, G., Mendoza, Y., Otero, W., Pardo, R., Prieto, J., Sabbagh, L. & Varón, A. (2015). Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología.
- Botero, F., D'Agostino, V., Delgado, D., Dewaele, L., Guzmán, M., Játiva, C., Martín, E., Mejía, G., Ortiz, M., Pabón, L., Peña, M., Quintero, S., Quirós, L., Ramírez, R., Ramonet, N., Rivera, M., Sanabria, J., Sánchez, M. & Valdiviezo, C. (2016). Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y

- Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Vol. 46, No. 3, pp. 246- 264. Sociedad Argentina de Gastroenterología Buenos Aires, Argentina.
- Calatayud, A. & Riechmann, R. (2013). Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría. Nutr. Hosp. Vol. 28 Supl.1 Madrid.
- Cariou, B., Cusi, K., Francque, S. & Harrison S. (2018). Prevalencia de la EHNA: cifras clave. Programa de Educación de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica. Disponible en: <https://www.the-nash-education-program.com/es/que-es-la-ehna/cifras-clave/>
- Carnalla, M., Choreño, J., Flores, J. & Guadarrama, P. (2018). Probióticos ¿coadyuvantes en el tratamiento médico? Med. Int. Méx.; 34(4):574-581.
- Carrillo, R. & Muciño, J. (2011). Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 54, No. 3. p. 42.
- Castañeda, C. (2018). Probióticos, puesta al día. Revista Cubana de Pediatría. 90(2):286 – 298.
- Castro, L. & Rovetto, C. (2006), Probióticos: utilidad clínica. Colombia Médica, Vol. 37 N° 4.
- De Angelis, M. & Gobetti, M. (2016). *Lactobacillus* SPP: características generales. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/food-science/lactobacillus>
- Delgado, H., García, F. & García I. (2018). La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. Rev. Hosp. Jua. Mex.; 85(2): 86-93.
- Del Valle, S., Piñera, M., Sánchez, J. & Díaz J. (2015). Enfermedad hepática por depósito de grasa. MEDISAN, Vol. 19, N° 7, pp. 883-893. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Camagüey. Santiago de Cuba, Cuba.
- Enciclopedia de Salud. (2016). Definición de coadyuvante. Disponible en: <https://www.encyclopediasalud.com/definiciones/coadyuvante>

- Escalada, F. & Zelaya, C. (2017). Tratamiento del hígado graso no alcohólico en la diabetes mellitus tipo 2: ¿por qué tratar el hígado graso no alcohólico? *Endocrinología Diabetes Nutr;* 1(2):21-27.
- Feldstein, A. & Kay, M. (2019). Enfermedad por hígado graso. Colegio Americano de Gastroenterología. Disponible en: <https://gi.org/patients/recursos-en-espanol/enfermedad-por-higado-graso/>
- Fernández, R. (2013). Probióticos y salud humana. *Probiotics and human health. Mediciego,* 19 (Supl 2). p. 3.
- Fuentes, L., Acevedo, D. & Gelvez, V. (2015). Alimentos funcionales: impacto y retos para el desarrollo y bienestar de la sociedad colombiana. *Bioteología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial Vol. 13 No. 2 (140-149).*
- Gámez, M., Mulet, A., Mulet. C. & Pérez M. (2013). Higeia o panacea en el tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica. *Revista Cubana de Medicina Militar,* 42(1):80-93.
- Garbanzo, J. (2018). Hígado graso afecta hasta un 40% de la población. *La República Media Group.* Disponible en: <https://www.larepublica.net/noticia/higado-graso-afecta-hasta-un-40-de-la-poblacion>
- García, L., Gonzales, R., Martín, V., Mendoza, J. & Moreno, R. (2013). Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas de Madrid. Vol. 105, N° 7, pp. 409-420.*
- Garrote, A. & Bonet, R. (2017). Probióticos. *Vol. 31. N° 16. pp. 13-16.*
- Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. (2012). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Disponible en: <https://docplayer.es/15683510-Enfermedad-del-higado-graso-no-alcoholico-y-esteatohepatitis-no-alcoholica.html>
- Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. (2017). Probióticos y Prebióticos. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>

- Goodman A. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° edición. Editorial: McGraw-Hill Interamericana.
- Gómez, S., Martínez, E., Prado, B. *et al.* (2015). El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). España, pp.10-18.
- González, I. & Oliveira, G. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol. Nutr.*;63(9):482-494.
- Grossman, S. & Mattson, C. (2014). *Porth fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básicos*. 9° Edición. Editorial: Wolters Kluwer-Lippincott.
- Group E. (2017). *Enterococcus faecium: una cepa probiótica saludable*. Global Healing Center. Disponible en: <https://www.globalhealingcenter.net/salud-natural/enterococcus-faecium-una-cepa-probiotica-saludable.html>
- Guarner, C., Sánchez, E. & Soriano, G. (2013). Probióticos en las enfermedades hepáticas. *Nutr. Hosp.* pp. 558-563. Servicio de Patología Digestiva, Barcelona. España.
- Guarner, F. & Robles, V. (2013). Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutrición Hospitalaria*, Vol. 28, N° 3, pp. 553-557. Grupo Aula Médica. Madrid, España.
- Hernández, O. (2017). Trabajo Final de Graduación: Escalamiento a nivel semi-industrial de la producción de una bebida de agua de coco (*Cocos nucifera* L.) microfiltrada adicionada con el cultivo probiótico. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*. Escuela de Tecnología de Alimentos. Universidad de Costa Rica.
- Herrine, S. (2016). Hígado graso: esteatosis. Manual MSD. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/hogar/trastornos-del-h%C3%ADgado-y-de-laves%C3%ADcula-biliar/manifestaciones-cl%C3%ADnicas-de-las-enfermedades-hep%C3%A1ticas/h%C3%ADgado-graso>
- Hofmann, E., Lanuza, F. & Sapunar, J. (2018). Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Med Chile*; 146:894-901.

- Illnait, J. (2011). Hígado graso no alcohólico: bioquímica clínica y farmacología. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, Vol. 42, N° 1, pp. 7-11. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Ciudad de La Habana, Cuba.
- Inzucchi, S. & Rosenstock, J. (2012). Inhibidores de DPP-4 para la diabetes. Disponible en: <https://www.hormone.org/pacientes-y-cuidadores/inhibidores-de-dpp-4>
- Ira, S. (2016). Fisiología humana 14ª edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A.
- Liruzzi, F., Azzalini, L., Orando, S., Orlando, R. & Angelico, F. (2007). Suplementos antioxidantes para el hígado graso de causa no alcohólica y/o la esteatohepatitis. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD004996/suplementos-antioxidantes-para-el-higado-graso-de-causa-no-alcoholica-yo-la-esteatohepatitis>
- Lombardo, J. (2019). Enfermedad del hígado graso no alcohólico. Disponible en: <https://www.doctoradelhigado.com/enfermedad-del-higado-graso-no-alcoholico/>
- Mae, A. & Tetri, B. (2016). El diagnóstico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico ¿Cómo se diagnostica la NAFLD y la NASH? Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales.
- Mahan, K. & Raymond, J. (2017). Krause dietoterapia. Editorial Elsevier, 14º edición.
- Manzano, C., Estupiñán, D. & Poveda, E. (2012). Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. Rev. Chil. Nutr., Vol. 39, N° 1.
- Martínez, C. (2017). Probióticos de la salud humana. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM) Campus Cantoblanco, CEI UAM+CSIC, Madrid, Vol. 1, p. 2.
- Merino, M. & Pérez, J. (2013). Definición: tratamiento. Disponible en: <https://definicion.de/tratamiento/>
- Moctezuma, C. (2018). Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Revista de Gastroenterología de México. 83(2):125-133.
- Moore, K., Dalley, A. & Agur A. (2018). Moore Anatomía con Orientación Clínica. 8º edición. Editorial: Wolters Kluwer Health.

- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Organización Mundial de la Salud (FAO y OMS). (2006). Probióticos en los alimentos: propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación.
- Ottone, N. (2017). Anatomía Quirúrgica y Radiológica del hígado. Fundamentos para las resecciones hepáticas.
- Parrillaa, P., Ramírez, P., Bueno, F., Robles, R., Rodríguez, J., Luján, J., Hernández, Q. & Acosta, F. (2001). Complicaciones de la cirugía del trasplante hepático. Vol 96. N° 3.
- Pedone, F. (2013). Hepatopatías Crónicas y Soporte Nutricional. Universidad FASTA. Facultad de Ciencias Médicas.
- Peña, L. (2006). Probióticos: situación actual y líneas de investigación. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. España. Vol. 4. N° S1.
- Picco, M. (2018). Enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico. MayoClinic. Recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>
- Puri, P. & Sanyal, A. (2013). Definiciones, factores de riesgo y pruebas diagnósticas en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Clinical Liver Disease, Vol. 2, N° S4.
- Raul, C. (2009). Simbióticos, prebióticos y probióticos en la práctica clínica. Rev. Invest. Med. Sur Mex.; 8 (4): pp. 172-180-
- Reiriz, J. (2008). Sistema digestivo: anatomía. Colegio Oficial de Enfermeros de Barcelona.
- Reyes, J. & Rodríguez, L. (2010). ¿Qué sabe ud. acerca de los probióticos? What do you know about probiotics? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol, 41, N° 1, pp: 60-63.
- Rodríguez, J. (2015). Probióticos: del laboratorio al consumidor. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid. España. Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 1):33-47.

- Sampedro, B. (2018). Una de cada cuatro personas presenta enfermedad hepática grasa no alcohólica. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/una-de-cada-cuatro-personas-presenta-enfermedad-hepatica-grasa-no-alcoholica/>
- Segarra, E. (2006). Fisiología de los aparatos y sistemas. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas.
- Suárez J. (2013). Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Nutr. Hosp. Vol.28. Supl.1 Madrid.
- Tortora, G. & Derrickson, B. (2013). Principios de anatomía y fisiología. 13<sup>o</sup> edición. Editorial Médica Panamericana.
- Valle, S., Piñera, M., Sánchez, J. & Díaz J. (2015). Enfermedad hepática por depósito de grasa. MEDISAN, Nol. 19, N<sup>o</sup> 7, pp. 883-893. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Camagüey Santiago de Cuba, Cuba.
- Vizcaíno, R., Macias-Tomei, C., Márquez, S., Julio, C., Morales, A. & Torres, N. (2016). Usos clínicos de los probióticos. Archivos Venezolanos de Puericultura y Caracas, Venezuela.
- Yevhenni, D. (2018). Probióticos. Buenas bacterias y microorganismos para la salud humana. Disponible en: <https://www.istockphoto.com/es/vector/probi%C3%B3ticos-buenas-bacterias-y-microorganismos-para-la-salud-humana-microsc%C3%B3picos-gm984781646-267215288>
- Villanueva, R. (2015). Probióticos: una alternativa para la industria de alimentos, Ingeniería Industrial, Universidad de Lima. N<sup>o</sup> 33. pp. 26, 5-275.