



Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico

Current treatment of fatty liver of non-alcoholic origin.

Víctor Hugco Córdova-Pluma,¹ Cesar Augusto Vega-López,² María José Ortega-Chavarría³

Resumen

El hígado graso de origen no alcohólico ha surgido como un problema de salud en todo el mundo; se vincula estrechamente con la obesidad, se considera el componente hepático del síndrome metabólico. En el mundo se reporta una incidencia de hasta el 25.2% con los índices más altos en Oriente Medio y Sudamérica; la incidencia en México es del 17.1% de pacientes asintomáticos. El hígado graso de origen no alcohólico se debe a la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, que resultan de un desequilibrio metabólico y que llevan al incremento en la comorbilidad cardiovascular. En la mayoría de los casos el diagnóstico suele ser incidental, la biopsia hepática es el patrón de referencia para su confirmación. Los cambios en el estilo de vida son pilares fundamentales del tratamiento, la pérdida de peso es la intervención más importante. Al momento solo está recomendada por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado la administración de pioglitazona y vitamina E en casos de esteatosis hepática; otros, como la pentoxifilina, agonistas de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), ácido obetichólico, elafibranor, selonsertib y cenicriviroc, están en fase de estudio con resultados prometedores. Debido al incremento en los casos de obesidad y síndrome metabólico en todo el mundo, el médico debe sospechar el diagnóstico de hígado graso no alcohólico y conocer el tratamiento disponible actualmente contra este padecimiento, motivo de esta revisión.

PALABRAS CLAVE: Esteatosis hepática; hígado graso; síndrome metabólico; obesidad.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver has emerged as a world level health problem, being strongly linked to obesity, which is considered the metabolic syndrome hepatic component. At worldwide level an incidence of up to 25.24% is reported with the highest indexes in Middle East and South America, the data in our country reveal its presence up to 17.1% of asymptomatic patients. Non-alcoholic fatty liver is due to a complex interaction between genetic and environmental factors, which result in a metabolic imbalance and cause a cardiovascular comorbidity. In most cases the diagnosis tends to be incidental, with the hepatic biopsy the golden standard for its confirmation. The changes in lifestyles are fundamental basis of the treatment, being the loss of weight the most important intervention, since it improves the sensitivity to insulin and reduces the metabolic and cardiovascular risks. At this time the use of pioglitazone and vitamin E is only recommended by the American Association for Liver Study in cases of liver steatosis; others, such as pentoxifylline, peptide agonists similar to glucagon type 1 (GLP-1), obeticholic acid, elafibranor, selonsertib and cenicriviroc, are in study phase with promising results. Due to the increase in obesity cases and metabolic syndrome at world level, physician should suspect the diagnosis of non-alcoholic fatty liver and know the treatment currently available of this disease, being this the motive of the review.

KEYWORDS: Liver steatosis; Fatty liver; Metabolic syndrome; Obesity.

¹ Secretario y consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

² Internista.

³ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 26 de junio 2019

Aceptado: 3 de julio 2019

Correspondencia

Cesar Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Med Int Méx. 2021; 37 (3): 396-402.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i3.3314>



ANTECEDENTES

El hígado graso no alcohólico ha surgido como un problema de salud pública en todo el mundo; se vincula estrechamente con el síndrome metabólico y la obesidad. Es el reflejo de una enfermedad sistémica que comprende un amplio espectro de manifestación, desde el depósito de grasa hepática de curso benigno hasta una forma inflamatoria progresiva asociada con complicaciones metabólicas, cardiovasculares y hepáticas entre las que se incluyen la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.¹ Se define como la existencia de esteatosis hepática en al menos el 5% de los hepatocitos en ausencia de otras enfermedades hepáticas, consumo significativo de alcohol, medicamentos o ambos que induzcan esteatosis, enfermedades reumatológicas o virales.² Es una de las principales causas de cirrosis criptogénica, actualmente se le reconoce como el componente hepático del síndrome metabólico.³ Lonardo y su grupo realizaron un metanálisis en 2016 en el que se observó una prevalencia mundial del 25.2% con los índices más altos en Sudamérica y Oriente Medio, además de evidenciar un incremento en la prevalencia a medida que aumentó la edad;⁴ en México López-Velázquez y colaboradores reportaron una prevalencia del 17.1% en población general asintomática.⁵ El hígado graso es parte de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales; la fisiopatología se explica por la existencia de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis de tejido adiposo que son la principal fuente de grasa hepática; en presencia de resistencia a la insulina las concentraciones de ácidos grasos libres permanecen altas y, de no oxidarse, se acumulan en el citoplasma; las altas concentraciones de ácidos grasos libres promueven mayor resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado. La función protectora de la adiponectina está reducida y hay concentraciones elevadas de leptina.^{6,7} Por lo que la suma de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo se expresa con la muerte de los hepatocitos, depósito de colá-

geno con aparición de fibrosis culminando en cirrosis; el estímulo inflamatorio continuo puede llevar a cáncer hepatocelular aun sin cirrosis.¹ La disbiosis intestinal también puede contribuir a la liberación de endotoxinas, perpetuando la inflamación.⁸ En la mayoría de los casos su hallazgo suele ser incidental porque la mayoría de los pacientes están asintomáticos o con datos inespecíficos al momento del diagnóstico; a la exploración clínica tampoco existen datos concretos, pero es común la hepatomegalia, datos de resistencia a la insulina, como acantosis nigricans, obesidad e hipertensión arterial sistémica.⁸ Ante la sospecha diagnóstica pueden hacerse estudios de laboratorio y estudios de gabinete, como el ultrasonido, la resonancia magnética y la elastografía; de no tenerse disponible, el uso de escalas y biomarcadores (índice de fibrosis NAFLD, FIB-4, NAFLD-LFS e índice de hígado graso) tiene validez en población general; sin embargo, no permiten determinar su gravedad.⁹ Hay evidencia de que la combinación de estos métodos incrementa el rendimiento diagnóstico, disminuyendo hasta 60% el número de biopsias hepáticas innecesarias, esta última es el patrón de referencia para el diagnóstico.¹⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a disminuir los factores de riesgo conocidos del hígado graso no alcohólico, como la dieta, el ejercicio y la pérdida de peso, con estas medidas puede detenerse el avance, incluso en algunos casos puede haber regresión de la hepatopatía.¹¹

Cambios en el estilo de vida

La pérdida de peso se recomienda como parte fundamental del tratamiento. En un estudio guiado por Promrat y su grupo se analizaron los efectos en los cambios del estilo de vida en pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico, con mejoría a partir de la pérdida del 3% o más

del peso corporal. Para lograr el alivio de la esteatosis hepática en ausencia de balonización se requiere 7% o más de pérdida, en tanto 10% o más reduce la fibrosis hepática.¹² Otros estudios han demostrado el beneficio de realizar ejercicio durante al menos 150 minutos por semana, independientemente de la intensidad de éste.¹³ La desventaja en la intervención es la dificultad relacionada con la implementación y mantenimiento de ambas conductas. Actualmente se acepta una dieta compuesta entre 45 y 65% de carbohidratos principalmente de alimentos con bajo índice glucémico, evitando carbohidratos simples y bebidas con fructosa; en cuanto al contenido de proteínas se recomienda un aporte del 15 al 20% del total de calorías diarias, con consumo de aves, pescados, productos y proteínas de origen vegetal (leguminosas) y menor consumo de carnes rojas procesadas; el contenido de lípidos debe variar entre el 30 y el 35% con preferencia de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, evitando los ácidos grasos trans y saturados.^{14,15} Los cambios en el estilo de vida son pilares fundamentales del tratamiento, la pérdida de peso es la intervención más importante, con mejoría de la sensibilidad a la insulina y reducción del riesgo metabólico y cardiovascular.¹⁵

Tratamiento farmacológico

En la actualidad las opciones farmacológicas deben estar indicadas en relación con el estadio de la enfermedad, grado y fenotipo, costo del tratamiento, así como las comorbilidades del paciente.¹⁶ **Cuadro 1**

Muchas terapias se han estudiado para limitar la aparición y progresión del hígado graso no alcohólico. El **Cuadro 2** muestra un resumen de los fármacos con evidencia de eficacia en el tratamiento del hígado graso no alcohólico.¹⁷

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) recomienda el tratamiento con

Cuadro 1. Estadio, grado y comorbilidades del hígado graso

Grado y fenotipo	Esteatosis Inflamación Balonización
Estadio	Fibrosis pericentral-perisinusoidal Fibrosis portal Fibrosis en puente Cirrosis
Comorbilidades	Sobrepeso-obesidad Hipertensión arterial sistémica Prediabetes-diabetes Dislipidemia
Otras comorbilidades	Apnea obstructiva del sueño Hipotiroidismo Síndrome de ovario poliquístico Resección pancreatoduodenal Hipopituitarismo Hipogonadismo

pioglitazona y vitamina E en los casos de esteatosis hepática; otros, como la pentoxifilina y los agonistas de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) están disponibles y deberán individualizarse debido a que no están recomendados en los lineamientos internacionales.¹⁸

La pioglitazona, al ser un agonista del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, promoviendo el depósito en adipocitos y no fuera de éste (por ejemplo, el páncreas, el hígado); aumenta la secreción de adiponectina por el tejido adiposo y favorece la beta-oxidación de ácidos grasos libres. Este receptor también se localiza en las células de Kupffer, donde tiene un efecto antiinflamatorio y antifibrótico.¹⁹ En el ensayo clínico controlado PIVENS se demostró que la pioglitazona reduce la resistencia a la insulina, la esteatosis, la inflamación y alivia el hígado graso no alcohólico, pero no la fibrosis o balonización;²⁰ no obstante, existen metanálisis en los que se concluye que la pioglitazona también reduce la fibrosis.^{21,22} Sin embargo, la administración de ésta se asocia con incremento del peso corporal, por lo que no es el tratamiento

Cuadro 2. Fármacos prescritos a pacientes con hígado graso y sus resultados

Tratamiento	Mecanismo de acción	Beneficio	Indicación	Efectos adversos y limitantes
Pioglitazona	Acción sobre PPAR γ <ul style="list-style-type: none"> • Reduce la captación de grasa a nivel hepático, con incremento de captación en adipocitos • Regula a la adiponectina 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ esteatosis hepática ↓ inflamación ↓ balonización hepática Mejora el control glucémico	Tratamiento en pacientes con biopsia hepática confirmatoria, con o sin diabetes mellitus tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de peso • Reportes de insuficiencia cardíaca congestiva, cáncer de vejiga y osteoporosis • Sin beneficio claro en el alivio de la fibrosis
Vitamina E	Antioxidante Antiinflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> ↓ esteatosis hepática ↓ inflamación ↓ balonización hepática ↓ concentraciones de aminotransferasas 	Tratamiento en pacientes con biopsia hepática confirmatoria, con o sin diabetes mellitus tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Reporte de incremento de mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular hemorrágico y cáncer de próstata • Ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Ácido obeticoólico	Receptor nuclear farnesoid X (FXR) <ul style="list-style-type: none"> • Mejora la sensibilidad hepática a insulina • Disminuye la gluconeogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ inflamación ↓ lipogénesis hepática Reduce la fibrosis	No se recomienda como tratamiento específico de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta colesterol LDL • Prurito • Resultados del estudio fase 3 REGENERATE
Elafibranor	Estimula a PPAR α y PPAR δ : <ul style="list-style-type: none"> • Mejora la sensibilidad a la insulina • Antiinflamatorio 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ inflamación Reduce el riesgo cardiovascular	No se recomienda como tratamiento específico de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Sin beneficios demostrados en hígado graso no alcohólico leve • Resultados del estudio fase 3 RESOLVE-IT
Selonsertib	Inhibidor de cinasa 1 reguladora de apoptosis (ASK1) <ul style="list-style-type: none"> • Inhibe apoptosis del hepatocito • Antifibrótico 	Reduce la fibrosis Mejora el control glucémico	No se recomienda como tratamiento específico de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados del estudio fase 3 STELLAR 4
Cenicriviroc	Antagonista receptor de CCR2/5 <ul style="list-style-type: none"> • Antifibrótico y antiinflamatorio • Mejora la sensibilidad a la insulina 	Mejora el control glucémico Reduce la fibrosis	No se recomienda como tratamiento específico de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación asintomática de amilasa • Resultados del estudio fase 3 AUORA
Agonistas de GLP-1 (por ejemplo, liraglutide)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la secreción de glucagón • Disminuye la producción hepática de glucosa • Disminuye el vaciamiento gástrico • Promueve la saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ esteatosis y fibrosis hepática ↓ inflamación Pérdida de peso Mejora el control glucémico	No se recomienda como tratamiento específico de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Molestias gastrointestinales • Se requiere mayor número de estudios
Inhibidores de SGLT2	Inhibidor de SGLT2 en la porción proximal tubular <ul style="list-style-type: none"> • Glucosuria • Mejora el metabolismo lipídico 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ índice de grasa hepática ↓ concentraciones de aminotransferasas Mejora el control glucémico Pérdida de peso	No se recomienda como tratamiento específico de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficios demostrados en pocos estudios pilotos • Se requiere mayor número de estudios

idóneo en pacientes con datos de síndrome metabólico; también se asocia con disminución en la densidad ósea, principalmente con riesgo de fractura de cadera y con cáncer de vejiga, aunque esto último no se confirmó en un estudio de gran escala.¹⁹

La vitamina E, conocida como antioxidante, reduce el estrés oxidativo presente en el hígado graso no alcohólico. Según el estudio PIVENS, la vitamina E no tuvo un efecto en el peso ni en la resistencia a la insulina, pero sí demostró reducción en la inflamación, la esteatosis y la balonización, sin tener efecto en la fibrosis o en la esteatohepatitis; como en este estudio se excluyeron los pacientes con diabetes, la AASLD solo la recomienda en pacientes no diabéticos.²⁰ Los efectos adversos con los que se ha relacionado este antioxidante son incremento en la mortalidad por todas las causas, enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico y cáncer de próstata.^{23,24}

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 están aprobados para el tratamiento de diabetes mellitus y obesidad debido a su efecto en la pérdida de peso, aumento de la beta-oxidación a nivel hepático, reducción en el apetito, disminución en la secreción de glucagón y aumento en la secreción de insulina estimulada por glucosa, así como efecto en las concentraciones de leptina y retraso en el vaciamiento gástrico.²⁵ En el estudio Lira-NAFLD se evidenció reducción en la esteatosis hepática diagnosticada por resonancia magnética, únicamente en pacientes que tuvieron reducción de peso significativa.²⁶

La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa con propiedades antioxidantes, disminuye las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa; es un fármaco con buen perfil de seguridad y bajo costo, aunque la evidencia en el tratamiento de la esteatosis hepática se limita a estudios con pocos pacientes, por lo que la

evidencia al momento de su recomendación es limitada.¹⁶ La administración de probióticos, prebióticos y antibióticos ha generado buenos resultados en el tratamiento de la obesidad, diabetes e hígado graso no alcohólico, aunque no se cuenta con suficientes estudios de estos resultados en humanos.²⁷ Al momento se encuentran en estudio de fase 3 los tratamientos alternativos (mencionados en el **Cuadro 2**), como el ácido obeticólico, elafibranor, selonsertib y cenicriviroc, con resultados prometedores. Otros medicamentos cuyo mecanismo de acción responden a la fisiopatología del hígado graso no alcohólico, pero que no han mostrado beneficio son metformina, ácido ursodesoxicólico, fibratos, ácidos grasos omega 3 y simtuzumab.¹⁶

Existen opciones quirúrgicas como parte del tratamiento de la obesidad y enfermedades asociadas, como la derivación gastroyeyunal en Y de Roux, gastrectomía vertical en manga, banda gástrica ajustable y derivación biliopancreática con *switch* duodenal; al momento aún es controvertido decidir el mejor procedimiento para cada paciente; sin embargo, han mostrado ser eficaces en el alivio clínico e histológico del hígado graso no alcohólico.²⁸

CONCLUSIONES

Para lograr el tratamiento adecuado del hígado graso no alcohólico debe obtenerse control del mayor número de comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico, con insistencia en las vinculadas con deterioro hepático. Debido a que el hígado graso no alcohólico aumenta el riesgo cardiovascular, la aparición de cirrosis hepática y de carcinoma hepatocelular, es de importancia su sospecha, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Al momento no existe una terapia farmacológica específica, por lo que los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) que a su vez lleven a pérdida de peso continúan siendo el pilar fundamental de tratamiento; la sitaglipt-

tina y la vitamina E son los únicos avalados por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado en casos de esteatosis hepática; cada esquema de tratamiento deberá individualizarse según las comorbilidades y estadio de la enfermedad, teniendo siempre presente la economía del paciente y su alta asociación con otras enfermedades metabólicas.

REFERENCIAS

1. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (11): 656-65. doi. 10.1038/nrgastro.2013.183.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142 (7): 1592-609. doi. 10.1053/j.gastro.2012.04.001.
3. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1341-50. doi. 10.1056/NEJMr0912063.
4. Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1388-9. doi. 10.1002/hep.28584.
5. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014; 13 (2): 166-78.
6. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12): E2082. doi. 10.3390/ijms17122082.
7. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (5): 365-83. doi. 10.1111/j.1463-1326.2009.01176.x.
8. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313 (22): 2263-73. doi. 10.1001/jama.2015.5370.
9. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (10): 1209-22. doi. 10.1111/apt.12963.
10. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35 (5): 1566-73. doi. 10.1111/liv.12584.
11. Delgado-Cortés HM, García-Juárez FI, García-Juárez I. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(2): 86-93.
12. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51 (1): 121-9. doi. 10.1002/hep.23276.
13. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (8): 1074-82. doi. 10.1001/jamainternmed.2016.3202.
14. Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2017; 9 (8): 800. doi. 10.3390/nu9080800.
15. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improve hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59: 138-43. doi. 10.1016/j.jhep.2013.02.012.
16. Moctezuma-Velázquez C. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México* 2018; 83 (2): 125-133. doi. 10.1016/j.rgm.2017.10.003.
17. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD, et al. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2019; 95 (1124): 314-322. doi. 10.1136/postgradmedj-2018-136316.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-23. doi. 10.1002/hep.25762.
19. Liss KH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie* 2017; 136: 65-74. doi. 10.1016/j.biochi.2016.11.009.
20. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, Cullough A, et al. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1675-85. doi. 10.1056/NEJMoa0907929.
21. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 633-40. doi. 10.1001/jamainternmed.2016.9607.
22. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015; 62: 1417-32. doi. 10.1002/hep.27999.
23. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5702>.

24. Wyatt G. Vitamin E increases prostate cancer risk in middle-aged men relative to placebo: No significant association observed with selenium, either alone or in combination with vitamin E. *Evid Based Nurs* 2012; 15: 90-1. doi. 10.1136/ebnurs-2012-100551.
25. Thondam SK, Cuthbertson DJ, Aditya BS, Macfarlane IA, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist in the treatment for hypothalamic obesity complicated by type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Oxf* 2012; 77: 635-7. doi. 10.1111/j.1365-2265.2012.04368.x.
26. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 407-15. doi. 10.1210/jc.2016-2775.
27. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (45): 16841-57. doi. 10.3748/wjg.v20.i45.16841.
28. Díaz Coppe-Gutiérrez A, Velázquez-Fernández D, Herrera-Hernández MF, Pantoja-Millán JP, et al. El papel de la cirugía bariátrica en el manejo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Hosp Jua Mex* 2017; 84 (2): 83-92.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.