



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLP-1 EN ENFERMEDAD
HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN
METABÓLICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

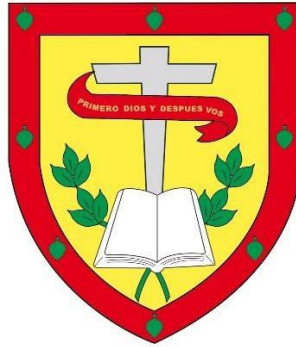
AUTOR: CHANTHAL DOMINIQUE CEVALLOS BRIONES

DIRECTOR: ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMENEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLP-1 EN ENFERMEDAD
HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN
METABÓLICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CHANTHAL DOMINIQUE CEVALLOS BRIONES

DIRECTOR: ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMENEZ

CUENCA - ECUADOR


2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

CHANTHAL DOMINIQUE CEVALLOS BRIONES portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302159280**. Declaro ser el autor de la obra: **"AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLP-1 EN ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 21 de febrero de 2024

F: 
Chanthal Dominique Cevallos Briones
C.I. 0302159280

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR

Certifico que el presente trabajo **"AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLP-1 EN ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"**, realizado por **CEVALLOS BRIONES, CHANTHAL DOMINIQUE** con documento de identidad No. **0302159280**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 21 de febrero de 2024

Dr. Aleifel Esqueda
MEDICINA INTERNA
S. N.º: 8621456181
C. I. N.º: 0151838944

F:

Dr. Aleifel Antonio Esqueda Jiménez
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado con todo el cariño a mis padres, quienes han sido mi pilar fundamental y mi apoyo incondicional en mi formación como profesional.

A mi hermana por su amor incondicional, por siempre creer en mí, en mis sueños y por ser siempre mi mayor ejemplo y orgullo.

También va dedicado a compañero de vida Alejandro por su paciencia, comprensión y por estar siempre a mi lado motivándome y brindándome todo su apoyo.

Por último y más importante a mi adorada Amalia Victoria, quien ha sido y será siempre mi fuente inagotable de inspiración, alegría y amor, cada logro alcanzado en este camino ha sido por y para ti.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor Dr. Aleifel Esqueda, por su invaluable orientación y apoyo durante este proceso de investigación, su dedicación y experiencia han sido fundamentales para el éxito de este proyecto académico.

A lo largo de este camino, he aprendido no solo sobre el tema de mi tesis, sino también sobre el rigor académico, la paciencia y la perseverancia. Sus comentarios constructivos, sus sugerencias reflexivas y su disposición para compartir su conocimiento han marcado una diferencia significativa en mi desarrollo como estudiante e investigador

Muchas gracias.

RESUMEN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MAFDL) es una patología crónica, caracterizada por la acumulación de tejido graso en al menos un 5% de los hepatocitos, que se presenta en ausencia del consumo de alcohol o del uso prolongado de medicamentos, desencadenando inflamación y daño del órgano propiamente dicho, lo que la conlleva a ser la segunda causa para trasplante hepático. Razón por la cual se han buscado nuevas alternativas terapéuticas como la implementación de los agonistas de los receptores GLP-1 los cuales tradicionalmente son utilizados como fármacos antidiabéticos, pero han mostrado múltiples beneficios en la MAFDL por lo que resulta de gran importancia identificar cuál es su mecanismo de acción frente a la misma. Se ha determinado que estos fármacos generan múltiples beneficios dentro de los cuales resalta la disminución del grado de esteatosis hepática, al reducir la grasa visceral gracias a su efecto frente al control de peso, además de promover la lipólisis de novo y la oxidación de ácidos grasos generando una mejor señalización en las vías de la insulina. Sin embargo, a pesar de los múltiples beneficios que brindan estos fármacos se ha determinado que se deben realizar más ensayos que brinden una mayor evidencia clínica. El Gold estándar para el diagnóstico es la biopsia, pero por sus múltiples limitaciones se busca implementar otras técnicas no invasivas como la ecografía, elastografía y los biomarcadores moleculares.

Palabras clave: Agonistas GLP-1, enfermedad esteatósica, esteatohepatitis, esteatosis simple, MAFLD.

ABSTRACT

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MAFLD) is a chronic pathology, characterized by the accumulation of fatty tissue in at least 5% of hepatocytes, which occurs in the absence of alcohol consumption or prolonged use of medications, triggering inflammation and damage to the organ itself, which makes it the second cause for liver transplantation. This is why new therapeutic alternatives have been sought, such as the implementation of GLP-1 receptor agonists, which are traditionally used as antidiabetic drugs, but have shown multiple benefits in MAFLD, making it of great importance to identify their potential mechanism of action against it. It has been determined that these drugs generate multiple benefits, among which the reduction in the degree of hepatic steatosis stands out, by reducing visceral fat thanks to their effect on weight control, in addition to promoting de novo lipolysis and the oxidation of fatty acids, generating better signaling in insulin pathways. However, despite the multiple benefits that these drugs provide, it has been determined that more trials must be carried out to provide greater clinical evidence. The gold standard for diagnosis is biopsy, but due to its multiple limitations, other non-invasive techniques such as ultrasound, elastography and molecular biomarkers are sought to be implemented.

Key words: GLP-1 agonists, steatotic disease, steatohepatitis, simple steatosis, MAFLD.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	11
MÉTODOLOGÍA.....	11
MARCO TEÓRICO	12
Fisiopatología.....	12
Presentación clínica	12
Factores de riesgo	13
Diagnóstico	14
Tratamiento	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	22

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MAFLD) por sus siglas en inglés es una patología crónica, caracterizada por la acumulación de tejido graso en al menos un 5% de los hepatocitos (1), se presenta en ausencia del consumo de alcohol o del uso prolongado de medicamentos, desencadenando inflamación y daño del órgano propiamente dicho, lo que la conlleva a ser la segunda causa para trasplante hepático (1,2).

Se estima que es la enfermedad hepática más frecuente y aproximadamente el 30% de la población la padece, en términos generales se ha determinado que cuenta con una incidencia de 46.9 casos por cada 1000 habitantes al año, siendo más común en el sexo masculino que en el femenino (3). Además, se presenta con mayor frecuencia en países de Medio Oriente, mismos que cuentan con una prevalencia del 31,79%, seguida de América del Sur con un 30,45% (3,5).

Esta patología cuenta con dos fenotipos que se clasifican en base a su pronóstico, siendo el primero, la esteatosis hepática que se caracteriza por presentar un nivel de inflamación leve o inexistente, con carencia de fibrosis y con un pronóstico mucho más favorable en comparación con el segundo, conocido como esteatohepatitis (EHNA), el cual cuenta con un pronóstico más reservado, se presenta como la forma progresiva de la MAFLD con presencia de inflamación y balonización hepática con o sin fibrosis (6,8). Este último suele desarrollar complicaciones cardiovasculares, metabólicas y hepáticas que pueden progresar desde la aparición de cirrosis hasta el desarrollo de un carcinoma hepatocelular (4,9).

Estas consecuencias tienen un impacto fuertemente asociado a la calidad de vida de los pacientes, de modo que para la prevención de las mismas se buscan implementar procedimientos diagnósticos más específicos, con la finalidad de poder llegar a instaurar nuevas medidas terapéuticas que sean mucho más beneficiosas que las anteriores, como es el caso de la implementación de los fármacos agonistas de los receptores GLP-1 los cuales tienen múltiples beneficios, actúan en la reducción de la secreción de glucosa, disminución del grado de esteatosis hepática al reducir la grasa visceral gracias a su efecto frente al control de peso, además de promover la lipólisis de Novo y la oxidación de ácidos grasos generando una mejor señalización en las vías de la insulina. (9,14).

OBJETIVOS

Objetivo general: Describir el efecto de los agonistas receptores de los GLP1 en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

Objetivos específicos:

- Identificar la acción de los GLP-1 como alternativa terapéutica para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.
- Caracterizar los métodos diagnósticos más efectivos para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

MÉTODOLOGÍA

Tipo de estudio: revisión bibliográfica de tipo narrativa

Checklist

En este trabajo de titulación se llevó a cabo una revisión de tipo bibliográfica narrativa, dentro de la cual se describieron cada uno de los objetivos planteados, por medio de una búsqueda exhaustiva de diversos artículos científicos, originales, revisiones sistemáticas, y metaanálisis, tomados de bases de científicas como PubMed, Scopus, Web of Science y Medline, se incluyeron artículos tanto en inglés como en español relacionados con tratamiento de los agonistas de los receptores GLP-1 en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y posteriormente se seleccionaron en base a su relevancia, descartando artículos que no cuentan con la información requerida y que no fueron de ayuda para cumplir con los objetivos planteados.

Se utilizaron palabras claves para facilitar la búsqueda de la información tales como DeCS, MeSH O Emtree que se relacionaron con el tema de tratamiento de los agonistas de los receptores GLP-1 MAFDL, además se implementó el uso de operadores booleanos como “AND, OR, NOT” para una búsqueda más exhaustiva y eficaz.

MARCO TEÓRICO

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla esta enfermedad no se comprende en su totalidad, sin embargo, se ha determinado que se encuentra fuertemente asociado a los factores de riesgo, como es el caso de la obesidad, dentro de la cual se da paso a la acumulación de lípidos, principalmente de triglicéridos que se acumulan a nivel de los hepatocitos dando como resultado la esteatosis hepática (10). Por otro lado la resistencia a la insulina juega un papel de suma importancia, puesto que genera una alteración en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, llevando a una inhibición en la supresión de la lipólisis, dando como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados que se acumulan en el hígado y generan esteatosis, además es importante recalcar que esta acumulación promueve la elevación de la insulina y disminuye su degradación hepática que a su vez dará paso a una respuesta inflamatoria, haciendo que las células inflamatorias como los macrófagos y linfocitos se infiltren en el hígado generando aún más inflamación, lo cual puede dañar en mayor proporción a los hepatocitos y acelerar la progresión de la enfermedad hacia una EHNA (11,12).

Otro de los mecanismos implicados en cuanto a la inflamación lobulillar y la balonización es la disfunción celular, debido a que se ha determinado que existe un fuerte vínculo entre la disfunción mitocondrial, retículo endoplasmática y el estrés oxidativo, con el desarrollo de esteatosis, explicando que este deterioro celular es el responsable de generar un colapso a nivel de las vías de oxidación mitocondrial, dando como resultado la acumulación de lípidos tóxicos, que dará paso a la aparición de la balonización o necrosis e inflamación del hepatocito (11,12).

Presentación clínica

Los pacientes que padecen esta patología generalmente son asintomáticos, razón por la cual la misma es considerada como una enfermedad silenciosa, sin embargo, en ciertos casos se ha determinado que los pacientes pueden presentar fatiga o dolor a nivel del hipocondrio derecho, en el caso de corresponder a un estadio inicial. En cuanto a los casos de estadios avanzados (F4) donde existe un alto grado fibrótico y presencia de cirrosis, se evidencian síntomas tales como la hepatoesplenomegalia, ascitis y elevación de las enzimas hepáticas dentro de las cuales se presentan la Alanino aminotransferasa (ALT) y la Aspartato aminotransferasa (AST), además de la presencia de niveles elevados de insulina y triglicéridos. También se pueden manifestar síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos que van acompañados de fatiga y debilidad

y en base a los síntomas cutáneos se ha determinado la presencia de ictericia, prurito y eritema palmar (1,8).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a la MAFLD pueden ser de carácter ambientales, genéticos, clínicos o demográficos. Uno de los factores fundamentales para el desarrollo de esta patología es el síndrome metabólico que abarca sobre todo la obesidad y el sobrepeso, siendo los mismos predictores de mal pronóstico, puesto que se ha determinado que en comparación con pacientes delgados su prevalencia ha sido notablemente elevada, sin embargo en pacientes delgados pero que presenten alteraciones metabólicas esta patología no está descartada, siendo así la causante de complicaciones cardiovasculares, lipídicas e inflamatorias en los mismos (7,9).

Otro de los factores fuertemente asociados y que representan un mayor riesgo es la diabetes mellitus tipo 2, por el hecho de que, al promover la lipólisis del tejido adiposo, aumenta la liberación de ácidos grasos libres que posteriormente serán depositados en el hígado. Además, se ha determinado que en la mayoría de pacientes que presentan esta patología, el desarrollo de MAFLD se presenta en un 70% de ellos y es la responsable de la aparición o progresión a estadios severos de la enfermedad como EHNA, cirrosis o hepatocarcinoma (7,9). En cuanto al sexo se ha determinado que la MAFLD se desarrolla con mayor frecuencia en el sexo masculino en comparación del femenino, sin embargo, en el momento en que las mujeres alcanzan su etapa menopáusica la prevalencia aumenta en un 25,4% en mujeres mayores a 60 y llega a ser igual a la del sexo masculino (12).

El estilo de vida también posee un impacto de importancia, puesto que una dieta compuesta por un alto consumo de carnes rojas y azúcares muestran tendencia para el desarrollo de esta patología, como también el tabaquismo y sedentarismo (7). Por otro lado, dentro de otras condiciones asociadas se presentan las alteraciones del sueño como la apnea obstructiva, debido a que se ha determinado que la privación del sueño puede llevar al desarrollo de obesidad y además se ha visto asociado a la afección a nivel del eje pituitario-adrenal, dentro del cual se genera una alteración del mecanismo de cortisol, el cual lleva a la acumulación de grasa en el hígado. Además de estos también existen causas endocrinas como el hipotiroidismo e hipopituitarismo, déficit de vitamina D y la presencia de síndrome de ovario poliquístico que se encuentran asociadas (7,12).

Diagnóstico

El enfoque inicial para el diagnóstico se basa en confirmar la presencia de MAFLD, por medio de un examen ecográfico, es la primera línea diagnóstica en la práctica clínica y permite identificar mediante imagen, la infiltración de grasa en el hígado, cuenta con una alta sensibilidad del 85% especificidad 90% en pacientes que presentan un grado de esteatosis de moderado a severo, sin embargo en el caso de ser un grado leve, carece de sensibilidad significativa, de tal manera que, un resultado positivo es confirmatorio de esteatosis, pero un negativo no descarta su presencia (1,7). Otro método menos invasivo es la utilización de los marcadores séricos de función hepática tales como las aminotransferasas y la ferritina, estos se pueden ver elevados en EHNA, sin embargo, no poseen alta sensibilidad en cuanto a la determinación del grado progresión de fibrosis y cirrosis, razón por la cual no son considerados con suma importancia al momento de diagnosticar esta patología, ya que se encuentran estrechamente relacionados con el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (13,15).

La elastografía transitoria es un método utilizado, mismo que sirve para evaluar estadios de fibrosis avanzada, el cual consiste en la aplicación de una fuerza externa al hígado, de manera que el parénquima hepático se distorsiona, generando ondas de corte perpendiculares a la dirección de la fuerza (13). Por otro lado la elastografía de transición controlada por vibración o “FibroScan” sirve de mejor manera para determinar la presencia de cirrosis más que de fibrosis hepáticas, sin embargo sus resultados son poco confiables en pacientes que presentan un IMC mayor a 30 kg/m² y en el caso de la elastografía por resonancia magnética, se ha determinado que posee una mayor eficacia que en cuanto al grado de fibrosis hepática avanzada, no obstante por su alto costo y poca disponibilidad no es utilizada en nuestro medio (20).

El Gold estándar es la biopsia transcutánea o transyugular, esta permite confirmar el diagnóstico, y determinar la progresión de la patología, ya sea esteatosis simple o esteatohepatitis, además de determinar el grado de inflamación lobulillar, actividad de la lesión hepática y el estadio fibrótico que va desde, la ausencia de fibrosis con un estadio F0 hasta la presencia de cirrosis con un estadio F4 (13). Tanto la actividad de la lesión hepática como el grado de lesión deben ser clasificados por medio de la escala de “MAFLD Activity Score” (NAS), en base a su sumatoria se establece su diagnóstico, de tal forma que con un puntaje de 0-2 se considera esteatosis simple, mientras que puntaje mayor a 5 es característico de esteatohepatitis (1). Una de las desventajas de este método además de su alto costo, resulta en que al ser un método invasivo cuenta con la presencia de morbilidad asociada, razón por la cual debe ser realizado por un hepatólogo y en pacientes en los cuales es requerida una

aclaración de la etiología desencadenante (20). Por otro lado, dentro de sus complicaciones se asocia la presencia de hipotensión y dolor en mayor frecuencia y con menor frecuencia se puede presentar, sangrado, riesgo de sepsis y lesiones de órganos (22).

Tratamiento

El tratamiento de esta patología se basa principalmente en la reducción de los factores de riesgo, inicialmente con cambios en el estilo de vida, tales como una mejor alimentación, que además de ser nutritiva ayude a la pérdida de peso, acompañada de una buena actividad física, puesto que como se mencionó anteriormente se ha evidenciado que mediante la corrección de los mismos la progresión de esta patología a estadios más graves puede detenerse (12,16).

En cuanto al tratamiento farmacológico se ha determinado que el mismo varía en base al grado, fenotipo y comorbilidades que se presente el paciente, de esta manera, el tratamiento de base consiste en la administración de pioglitazona y vitamina E (25,26), sin embargo, en la actualidad se ha planteado el uso de los agonistas de los receptores GLP-1, a razón de que genera múltiples beneficios ante esta patología (23,27). El mecanismo de acción de estos fármacos en la esteatosis se produce por múltiples vías, una de ellas a nivel de la resistencia a la insulina, debido que mejoran la sensibilidad de la misma en los tejidos de la periferia, ayudando a un mejor control de la glucosa que reduce su excesiva producción y a su vez disminuye la acumulación de grasa en los hepatocitos (19,21).

Otro de los beneficios que brindan estos fármacos se produce a nivel de la inflamación hepática, se ha demostrado que poseen propiedades antiinflamatorias que ayudan a la disminución de la inflamación hepática mediante la modulación de respuesta inmunológica y la liberación de citoquinas, de tal forma que ayudan a detener la progresión de la enfermedad a estadios severos (24,28). Por otro lado, han mostrado tener beneficios en el control del peso, por el hecho de que promueven la pérdida de peso por medio de su acción al reducir las ansias de comer, generar un aumento en la saciedad, retrasar el vaciado gástrico y aumentar la termogénesis de la grasa parda, de modo que por medio de la pérdida de peso se puede reducir el porcentaje de grasa acumulada en el hígado, permitiendo un mejor funcionamiento del mismo (29,30).

RESULTADOS

Tabla 1 Efecto del tratamiento con los Agonistas GLP-1 en MAFDL

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Kongmalai, Srinonprasert et al. (31)	2023	Revisión sistemática y metanálisis	2.252 pacientes	La superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) identificó a los agonistas del receptor de GLP-1 con la mayor probabilidad de reducir el IHS (SUCRA 88,5%)	Los agonistas de GLP-1 pueden representar el tratamiento antidiabético más prometedor para reducir la esteatosis hepática y la actividad de las enzimas hepáticas en pacientes con DM2 y MAFLD.
Nevola R, Epifani R, et al. (32)	2023	Revisión bibliográfica	-	Se demostró que los AR GLP-1 han demostrado tener efectos positivos en la esteatosis, la inflamación hepática y posiblemente en la fibrosis. Aún no se sabe si los beneficios del tratamiento con estos son directos o están relacionados con la pérdida de peso inducida por los fármacos.	Se ha demostrado que los AR GLP-1 tienen eficacia al reducir el peso corporal, los índices de lesión hepática y el contenido de grasa en el hígado. También favorecen la resolución de la esteatohepatitis en un número significativo de pacientes con EHNA, al tiempo que disminuyen la progresión de la fibrosis hepática.
Zhu Y, Zhang D, et al. (33)	2021	Revisión sistemática	468 pacientes	Los AR GLP-1 evidenciaron alteraciones notables al reducir la grasa visceral. No obstante, en lo que respecta al nivel de fibrosis hepática, se concluyó que no se observaron modificaciones significativas en el índice FIB-4 entre el inicio y el tratamiento con un GLP-1RA.	Los agonistas del receptor GLP-1 demostraron ser un tratamiento eficaz, mejorando la adiposidad hepática y subcutánea, marcadores inflamatorios, perfiles antropométricos e índices metabólicos en pacientes con DM2 y MAFLD
Rezaei S, Tabrizi R, et al. (34)	2021	Revisión sistemática y metanálisis	10 estudios 677 pacientes	El tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) se asoció con la disminución de las concentraciones de alanina transaminasa (ALT), gammaglutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (ALP). No obstante, la reducción de la aspartato aminotransferasa (AST) sérica se observó cuando los pacientes recibieron otro tratamiento en combinación con los agonistas de GLP-1.	El metaanálisis indica que el tratamiento con agonistas de GLP-1 tiene un impacto significativo en la reducción de las enzimas hepáticas ALT, GGT y ALP en pacientes con MAFLD, pero no afecta el perfil lipídico. La AST no mostró diferencias significativas.

Muzurovic M, Mantzoros, M, et al. (35)	2022	Revisión bibliográfica	-	Los agonistas del receptor GLP-1 (GLP1RA) se han asociado con mejoras en la esteatosis hepática tanto a través de la pérdida de peso como mediante una acción directa, reduciendo la lipogénesis de novo y activando genes vinculados a la insulina.	La utilización de AR GLP-1 y agonistas duales GLP-1/GIP requiere mayor evidencia y un enfoque clínico detallado centrado en el paciente, para identificar a aquellos pacientes en los que prevalece el componente metabólico.
Sidney A, Marshman E, et al. (36)	2022	Revisión bibliográfica	-	La evidencia preclínica indica que los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) pueden disminuir la lipogénesis de novo, promover la oxidación de ácidos grasos y mejorar varios aspectos de las vías de señalización de la insulina. Además, tienen el potencial de reducir la inflamación hepática, en parte, de manera independiente a la pérdida de peso corporal.	Los estudios respaldan la utilización de agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) para mejorar la disfunción metabólica presente en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Además, sugieren la necesidad de llevar a cabo ensayos de fase III a largo plazo para validar estos beneficios.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2 Técnicas diagnósticas más efectivas para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. (MAFLD)

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Fatiha Nassir (37)	2022	Revisión bibliográfica	-	Las transaminasas sanguíneas no son indicadores confiables para prever la progresión de MAFLD. Aunque la biopsia hepática y la histología son el estándar de oro para el diagnóstico, la ecografía es la primera opción siendo más útil en etapas avanzadas de fibrosis. La elastografía por resonancia magnética (RM) se destaca como la más eficaz, pero su uso se ve limitado por su alto costo y disponibilidad.	La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para evaluar MAFLD. Todavía existe una necesidad insatisfecha de biomarcadores confiables y herramientas no invasivas y económicas para estadificar con precisión la progresión de MAFLD y validar la seguridad y eficacia de tratamientos potenciales.

Jeson E, Patel J, et al. (38)	2019	Revisión bibliográfica	-	La biopsia hepática es el estándar para diagnosticar la fibrosis hepática, pero su naturaleza invasiva y costosa la hace menos rentable. Por esta razón, la demanda de técnicas de investigación precisas y no invasivas, como el ultrasonido ecográfico, la elastografía, FibroScan y los biomarcadores moleculares, ha aumentado.	A pesar de la variedad de enfoques de investigación disponibles, la ecografía destaca como una técnica de imagen inicial, simple y económica para diagnosticar la esteatosis hepática. Combinada con pruebas bioquímicas e inmunológicas sencillas, puede descartar otras patologías alternativas.
Di Mauro S, Scamporrino A, et al. (39)	2021	Revisión bibliográfica	-	La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para diagnosticar EHNA y fibrosis, los biomarcadores como el índice de esteatosis hepática tienen un índice de poder diagnóstico moderado para la identificación de esteatosis hepática. El método de imagen más utilizado en la práctica clínica es la ecografía, por su bajo costo y facilidad de uso, seguida de la elastografía que posee alta precisión para discriminar esteatosis de moderada a grave.	Actualmente, la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para diagnosticar EHNA y fibrosis en estadio. Sin embargo, debido a los riesgos relacionados con la biopsia, los médicos suelen utilizar pruebas bioquímicas y de imágenes. La identificación de nuevos métodos no invasivos es fundamental porque podría facilitar el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad.
Gofton C, Jacob G. (40)	2021	Revisión bibliográfica	-	La biopsia sigue siendo la prueba de referencia tanto para el diagnóstico como para la estadificación de MAFDL, pero se utiliza con poca frecuencia. La modalidad de detección más utilizada de la presencia de esteatosis es la ecografía, que se recomienda como herramienta de primera línea para el diagnóstico, sin embargo, la sensibilidad de la ecografía es limitada cuando la esteatosis es <20%.	Todos los individuos con factores de riesgo metabólico deben ser examinados con ecografía abdominal, elastografía hepática y puntuaciones hepáticas no invasivas como la biopsia.
Miele L, Zocco M, et al. (41)	2020	Revisión bibliográfica	-	La biopsia es el método más eficaz de detección de fibrosis y estadificación hepática, pero por sus limitaciones ha aumentado la necesidad de métodos de imagen no invasivos como la ecografía, es la más utilizada en el entorno clínico para diagnosticar estadios de moderados a avanzados con una	La ecografía es un método aceptable para la detección de pacientes con riesgo de MAFDL, porque está ampliamente disponible, sin riesgos muestra una buena precisión diagnóstica para detectar esteatosis hepática moderada y grave. En este

				<p>sensibilidad y especificidad del 85% y 93%, sin embargo, no es capaz de discriminar entre esteatosis, fibrosis, inflamación y la existencia de MAFDL, por lo tanto, el desarrollo de técnicas de elastografía basadas en ultrasonido permitió, en los últimos años, la rápida adquisición de mediciones objetivas, in vivo, de la rigidez del hígado para evaluar la inflamación y la fibrosis.</p>	<p>sentido, las pruebas no invasivas como FIB-4 o NFS pueden ser útiles para excluir la fibrosis hepática en el ámbito de la atención primaria. La elastografía es útil para identificar sujetos que requieren derivación para biopsia hepática y ensayos clínicos. Se necesitan investigaciones futuras para comprender el papel de las técnicas no invasivas en la predicción de resultados clínicos.</p>
--	--	--	--	--	---

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

Los agonistas de GLP-1 han representado el tratamiento antidiabético con mayor eficacia al momento de la reducción de la esteatosis hepática, puesto que mostraron cambios significativos en la disminución de la grasa visceral en pacientes que padecen de enfermedad esteatótica asociada a disfunción metabólica MAFLD (31,32). Sin embargo, en ciertos casos se ha demostrado que a pesar de mejorar el tejido adiposo intra hepático visceral, se determinó que no existieron cambios significativos en cuanto al grado de fibrosis hepática entre el inicio y el tratamiento con un Agonista GLP-1 (33).

El mecanismo por el cual los GLP-1 conducen a una reducción de la esteatosis hepática es mediante la pérdida de peso, además de promover la reducción de la lipólisis de novo y estimular la oxidación de los ácidos grasos mejorando así las vías de señalización de la insulina (35,36). Además de la reducción de la fibrosis se ha demostrado que la administración de estos fármacos también ayuda a la disminución de la concentración de las enzimas hepáticas como la ALT, GGT y ALP, con excepción de la AST (34). A pesar de los múltiples beneficios que ha brindado la administración de estos fármacos, se ha determinado que su aplicación en la MAFLD requiere más evidencia clínica por lo cual se sugiere la realización de más ensayos a largo plazo con la finalidad de obtener resultados más satisfactorios (35,36).

Existen diversos métodos diagnósticos para etapificar y determinar el grado de fibrosis hepática en MAFLD, sin embargo, se ha demostrado que el método estándar de oro es la biopsia hepática, pero a pesar de su eficacia, la misma muestra múltiples limitaciones para los pacientes que son sometidos a este procedimiento, puesto que al ser un método invasivo puede representar

un riesgo elevado de sangrado, además de la posibilidad de errores de muestreo y sobre todo su elevado costo (37-41). Por esta razón ha aumentado la necesidad de implementación de técnicas diagnósticas no invasivas como la ecografía, la cual gracias a su amplia disponibilidad ha demostrado ser el método diagnóstico de primera línea en el ámbito clínico, sin embargo, su utilidad refleja una alta sensibilidad y especificidad netamente en estadios de fibrosis de moderados a severos, viéndose limitada en estadios iniciales (37-41).

A pesar de que la ecografía es un método muy eficaz en el ámbito clínico para el diagnóstico de fibrosis hepática, se ha determinado que la misma no es capaz de diferenciar entre una esteatosis, fibrosis o inflamación hepática, razón por la cual la implementación de otras técnicas diagnósticas como los biomarcadores moleculares y la elastografía pueden ser de gran ayuda, esta última ha demostrado una alta precisión al momento de discriminar una esteatosis de moderada a severa (39,41). El tipo de elastografía que ha mostrado tener una mayor precisión diagnóstica es la elastografía por resonancia magnética, pero su principal limitación es su costo elevado al igual que la biopsia, razón por la cual resulta cada vez más necesario el desarrollo de técnicas más accesibles y menos invasivas con la finalidad de poder estadificar con mayor precisión y facilidad la progresión de fibrosis hepática y la respuesta al tratamiento en pacientes con MAFDL (39,41).

CONCLUSIONES

La MAFDL es una patología de carácter crónico que se caracteriza por una acumulación de tejido graso en los hepatocitos en ausencia del consumo de alcohol generando un daño hepático que puede progresar a estadios avanzados, desencadenando un riesgo elevado de desarrollo de cirrosis o de carcinoma hepatocelular. En la actualidad se ha implementado una técnica terapéutica de gran ayuda que son los Agonistas GLP-1, estos fármacos son utilizados comúnmente como terapia antidiabética, a pesar de ello su aplicación en la MAFDL ha demostrado tener múltiples beneficios, dentro de los cuales resalta la disminución del grado de esteatosis hepática, al reducir la grasa visceral gracias a su efecto frente al control de peso, puesto que estos fármacos promueven la pérdida de peso al reducir las ansias de comer generando saciedad en los pacientes, además de promover la lipólisis de novo y la oxidación de ácidos grasos generando una mejor señalización en las vías de la insulina. Sin embargo, a pesar de los múltiples beneficios que brindan estos fármacos se ha determinado que se deben realizar más ensayos que brinden una mayor evidencia clínica.

El Gold estándar para el diagnóstico de fibrosis y estadificación hepática es la biopsia, sin embargo por sus múltiples limitaciones, se ha visto necesaria la implementación de otras técnicas no invasivas como la ecografía, que es el método de primera línea en el ámbito clínico, pero a pesar de ello, por sus desventajas diagnósticas frente a estadios iniciales de fibrosis, se ha determinado que la elastografía y los biomarcadores moleculares son herramientas diagnósticas alternativas eficaces y de gran ayuda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballerga EG, Curia A, Cusi K. Hígado graso no alcohólico: certezas e incertidumbres de una epidemia silenciosa. *BMJ* [Internet]. 2020 ;50(3) :31. Disponible en : <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199364397021>
2. José AV-RV, A, Mercado-Jáuregui Lydia, Bocaletti-García Marcos M, Óscar EF, Barrientos-Ávalos José R. Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos ya dónde vamos? [Internet]. *Medigraphic.com*. 2019 [citado el 28 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2018/md182r.pdf>.
3. El Título Profesional de TPO. Factores de Riesgo Asociado a Colelitiasis e Hígado Graso No Alcohólico en Servicio de Gastroenterología del Hospital Daniel Alcides Carrión 2018-2019 [Internet]. *Edu.pe*. [citado el 28 de junio de 2023]. Disponible en: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/60799/Hernani_QPASD.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* [Internet]. 2021 [citado el 28 de junio de 2023];397(10290):2212–24. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
5. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and non- alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 [citado el 28 de junio de 2023];8(1):20–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36400097/>
6. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* [Internet]. 2019 [citado el 28 de junio de 2023];70(3):531–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414863/>
7. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J* [Internet]. 2020 [citado el 28 de junio de 2023];50(9):1038–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760676/>
8. Ahadi M, Molooghi K, Masoudifar N, Namdar AB, Vossoughinia H, Farzanehfar M. A review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and lean individuals. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado el 28 de junio de 2023];36(6):1497– 507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217052/>

9. Stefan N, Häring H-U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 [citado el 28 de junio de 2023];7(4):313–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30174213/>
10. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 28 de junio de 2023];23(24):15489. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555127/>
11. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Baciocchi F, Mangia A, et al. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica* [Internet]. 2021 [citado el 28 de junio de 2023];113(3):194–202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294937/>
12. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022 [citado el 28 de junio de 2023];22(1):63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287643/>
13. Michel M, Schattenberg JM. Liver-specific diagnostic for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - time to replace liver biopsy? *Z Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado el 28 de junio de 2023];58(12):1233–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291177/>
14. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* [Internet]. 2019 [citado el 28 de junio de 2023];95(1124):314–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085617/>
15. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules* [Internet]. 2022 [citado el 28 de junio de 2023];12(6):824. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740949/>
16. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. El papel emergente de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón para el tratamiento de NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 [citado el 28 de junio de 2023];107(1):29–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406410/>
17. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med* [Internet]. 2022 [citado el 28 de junio de 2023];292(2):190–204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796150/>

18. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 [citado el 28 de junio de 2023];13:1087260. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726464/>
19. Filipovic B, Lukic S, Mijac D, Marjanovic-Haljilji M, Vojnovic M, Bogdanovic J, et al. The new therapeutic approaches in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 28 de junio de 2023];22(24):13219. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948020/>
20. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado el 28 de junio de 2023];26(39):5919–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33132645/>
21. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia* [Internet]. 2020 [citado el 28 de junio de 2023];63(11):2434–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865597/>
22. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res* [Internet]. 2021 [citado el 5 de julio de 2023];52(1):25–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334622/>
23. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2021 [citado el 5 de julio de 2023];26(2):206–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049668/>
24. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* [Internet]. 2015 [citado el 5 de julio de 2023];62(1 Suppl):S47–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920090/>
25. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citado el 5 de julio de 2023];23(36):6549–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085205/>
26. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado el 5 de julio de 2023];53(3):362–

76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247356/>
27. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* [Internet]. 2020 [citado el 5 de julio de 2023];69(9):1691–705. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321858/>
28. Worm N. Beyond body weight-loss: Dietary strategies targeting intrahepatic fat in NAFLD. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 5 de julio de 2023];12(5):1316. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384593/>
29. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2019 [citado el 5 de julio de 2023];8(3):220–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-019-00345-1>
30. Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of obesity and nonalcoholic fatty liver disease: A literature review. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2021 [citado el 5 de julio de 2023];41(4):435–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1731704>.
31. Kongmalai, T., Srinonprasert, V., Anothaisintawee, T., Kongmalai, P., McKay, G., Attia, J. y Thakkinstian, A. (2023). Nuevos agentes antidiabéticos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: una revisión sistemática y un metanálisis en red de ensayos controlados aleatorios. *Fronteras en endocrinología*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1182037>
32. Nevola, R., Epifani, R., Imbriani, S., Tortorella, G., Aprea, C., Galiero, R., Rinaldi, L., Marfella, R. y Sasso, FC (2023). Agonistas del receptor de GLP-1 en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evidencia actual y perspectivas futuras. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 24 (2), 1703. <https://doi.org/10.3390/ijms24021703>
33. Zhu, Y., Xu, J., Zhang, D., Mu, X., Shi, Y., Chen, S., Wu, Z., & Li, S. (2021). Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769069>
34. Rezaei, S., Tabrizi, R., Nowrouzi-Sohrabi, P., Jalali, M., Atkin, SL, Al-Rasadi, K., Jamialahmadi, T. y Sahebkar, A. (2021). Efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre los perfiles lipídicos y hepáticos en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico:

revisión sistemática y metanálisis. *Revista Canadiense de Gastroenterología y Hepatología* , 2021 , 1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/8936865>

35. Muzurović, EM, Volčanšek, Š., Tomšić, KZ, Janež, A., Mikhailidis, DP, Rizzo, M. y Mantzoros, CS (2022). Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón/polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa dual en el tratamiento de la obesidad/síndrome metabólico, la prediabetes/diabetes y la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evidencia actual. *Revista de farmacología y terapéutica cardiovascular* , 27 , 107424842211463. <https://doi.org/10.1177/10742484221146371>

36. Barritt, AS, 4º, Marshman, E. y Noureddin, M. (2022). Artículo de revisión: papel de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en la esteatohepatitis no alcohólica, la obesidad y la diabetes: lo que los hepatólogos necesitan saber. *Farmacología y terapéutica alimentaria* , 55 (8), 944–959. <https://doi.org/10.1111/apt.16794>

37. Nassir, F. (2022). NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*, 12(6), 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>

38. Kechagias, S., Ekstedt, M., Simonsson, C. y Nasr, P. (2022). Diagnóstico no invasivo y estadificación de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Hormonas (Atenas, Grecia)* , 21 (3), 349–368. <https://doi.org/10.1007/s42000-022-00377-8>

39. Di Mauro, S., Scamporrino, A., Filippello, A., Di Pino, A., Scicali, R., Malaguarnera, R., Purrello, F. y Piro, S. (2021). Biomarcadores clínicos y moleculares para el diagnóstico y estadificación de NAFLD. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* , 22 (21), 11905. <https://doi.org/10.3390/ijms222111905>

40. Gofton, C. y George, J. (2021). Actualizaciones en la enfermedad del hígado graso: Fisiopatología, diagnóstico y manejo. *Revista australiana de práctica general* , 50 (10), 702–707. <https://doi.org/10.31128/ajgp-05-21-5974>

41. Miele, L., Zocco, M. A., Pizzolante, F., De Matthaeis, N., Ainora, M. E., Liguori, A., Gasbarrini, A., Grieco, A., & Rapaccini, G. (2020). Use of imaging techniques for noninvasive assessment in the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 112(154355), 154355. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154355>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CHANTHAL DOMINIQUE CEVALLOS BRIONES portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302159280**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación : **"AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLP-1 EN ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de abril de 2024**

F: 
Chanthal Dominique Cevallos Briones
C.I. 0302159280