



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Campo del conocimiento:
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

“ÁCIDO OBETICÓLICO VERSUS PLACEBO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA”

TESIS

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

LINDA AIMEE SORIANO SOTO

TUTOR DE TESIS:

DR. GUILLERMO MELÉNDEZ MIER

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

CIUDAD DE MÉXICO, enero de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A Dios, por recordarme que no estoy sola y que aun con los retos que la vida tiene para mí, puedo lograr lo que me proponga, que no debo dudar nunca de mis habilidades y capacidades, pero sobretodo que debo hacer las paces con mis deficiencias tanto intelectuales como personales, trabajar con ellas día con día, entendiendo así que: CADA DÍA ES UNA OPORTUNIDAD PARA SER MEJOR PERSONA.

A mi madre, Azucena Soto, que jamás dudó de mí, que me acompañó en todo mi proceso, que para aliviar mi estrés hacía cualquier cosa y me regalaba una sonrisa de aliento todos los días. Gracias por enseñarme que puedo ser mejor que ayer & que Dios y la vida están conmigo, siempre y cuando no me rinda.

A mis abuelos, que con sus sabias palabras siempre me acarician el alma y me llenan de esas ganas de terminar y cumplir mis metas.

A mis primas, Quetzally y Yukhary, quienes me regalaban palabras de triunfo desde un inicio, que fueron mi compañía en algunos desvelos y siempre que lo necesitara me escuchaban. Gracias por su amor siempre.

A la Dra. Nallely Bueno H., quien me abrió las puertas a este mundo de la investigación clínica, quien además me guió y apoyo siempre y no tuvo lugar para el "no". Le agradezco por haberse tomado el tiempo y la paciencia de guiarme hasta el final.

A mi tutor, Dr. Guillermo Meléndez, por su paciencia y enseñanza. Por su aceptación a mi persona y por no rendirse conmigo.

A mis amistades más cercanas, que siempre estuvieron presentes en los momentos difíciles que pase durante esta etapa y me brindaron su hombro, una mano, palabras y cariño que fueron parte de mi motor para cumplir esta meta en mi vida.

Índice

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
1.1 GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	8
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	9
1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA EHGNA	10
1.4 DIAGNÓSTICO	15
1.5 RELACIÓN ENTRE NUTRICIÓN Y EHGNA.....	19
1.6 TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO.....	20
1.7 RELACIÓN ENTRE FXR Y ÁCIDO OBETICÓLICO; COMO PROPUESTA DE TRATAMIENTO PARA EHGNA	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	25
METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	26
<i>PREGUNTA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA</i>	<i>26</i>
<i>OBJETIVO GENERAL</i>	<i>26</i>
<i>Objetivos Específicos</i>	<i>26</i>
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA.....	26
<i>SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS</i>	<i>26</i>
<i>Criterios de elegibilidad:.....</i>	<i>26</i>
<i>Criterios de exclusión.....</i>	<i>27</i>
<i>FUENTES DE INFORMACIÓN</i>	<i>27</i>
<i>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PROCESO DE SELECCIÓN</i>	<i>27</i>
<i>EXTRACCIÓN DE DATOS</i>	<i>28</i>
<i>LISTA DE LOS DATOS</i>	<i>29</i>
<i>EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO.....</i>	<i>30</i>
<i>MEDIDAS DEL EFECTO</i>	<i>31</i>
<i>MÉTODOS DE SÍNTESIS.....</i>	<i>32</i>
<i>EVALUACIÓN DEL SESGO EN LA PUBLICACIÓN.....</i>	<i>33</i>
<i>EVALUACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA</i>	<i>33</i>
RESULTADOS.....	36
<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS</i>	<i>36</i>
<i>RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO</i>	<i>37</i>
<i>RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES</i>	<i>38</i>
<i>RESULTADOS DE EFECTOS ADVERSOS</i>	<i>44</i>
<i>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</i>	<i>45</i>
DISCUSIÓN	46
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS.....	54
<i>ANEXO 2: FIGURA 4. DIAGRAMA PRISMA.....</i>	<i>57</i>
<i>ANEXO 3: HERRAMIENTA ROB2, PARA EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO</i>	<i>58</i>

<i>Detalle del uso de la herramienta para “Evaluación de Riesgo de Sesgo”</i>	59
ANEXO 4: TABLAS EXCEL PARA EXTRACCIÓN DE DATOS	65
Anexo 4.1: Tabla Principal	65
Anexo 4.2: tabla de extracción de datos para resultado primario	67
Anexo 4.3: tabla de “outcomes de interés”, para objetivos secundarios.	68
ANEXO 5: HERRAMIENTA GRADEPRO PARA EVALUAR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA	69
Detalle de uso de Herramienta GRADEpro	69
Tabla 7: evaluación de la certeza de evidencia con la herramienta GRADEpro.	80

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
EHGNA	Enfermedad por Hígado Graso no alcohólico
EHNA	Esteatohepatitis No Alcohólica
OCA	Ácido Obeticólico
HA	Hepatitis Alcohólica
ECV	Enfermedad Cardiovascular
ALT	Alanina transaminasa
AST	Aspartato transaminasa
EHS/EH	Esteatosis Hepática Simple
HC	Hepatocarcinoma
LHDN	Lipogénesis hepática de novo
AGL	Ácidos grasos libres
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
ROS	Especies Reactivas del Oxígeno
IMC	Índice de masa corporal
RI	Resistencia a la Insulina
SM	Síndrome Metabólico
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GCT	Grasa Corporal Total
RE	Retículo Endoplásmico
XBP1	Proteína de unión a la caja X
AMPK	Cinasa activada por AMP
AGCC	Ácidos Grasos de Cadena Corta
Fiaf	Factor adipocitario inducido por ayuno
LPL	Lipoproteína Lipasa
TLR	Receptores de tipo Toll
AGT	Ácidos grasos trans
AhR	Aريل hidrocarburo
TCDD	2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina
JNK1	Proteína cinasa 1
IL-6	Interleucina 6
PNPLA3	Adiponutrina; por sus siglas en inglés: “patatin like phospholipase domain-containing protein 3”
CEH	Células estrelladas hepáticas
AGPCL	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
NAS	“NAFLD Activity Score”
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
NICE	Instituto Nacional de Excelencia en Salud
AISF	Asociación Italiana para el Estudio del Hígado
AASLD	Asociación Estadounidense para el estudio de Enfermedades Hepáticas
SHP	Receptor “pequeño socio heterodímero”
FXR	Receptor farnesoide X
GGT	Gamma Glutamyl Transferasa

Resumen

Contexto: La prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) continua en aumento y con ello la progresión propia de la patología; los pacientes podrían llegar a cáncer hepatocelular y se está convirtiendo rápidamente en la causa principal de trasplante de hígado.

Objetivo: Conocer el porcentaje de disminución de esteatosis que el OCA promueve en pacientes con EHGNA comparado con los pacientes que reciben placebo.

Fuentes de datos: se revisaron las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, Embase, Lillacs, Medline y Clinical Trials para obtener ensayos clínicos aleatorizados sobre Ácido Obeticolico y EHGNA hasta julio de 2021. Se examinaron también las referencias de los artículos incluidos.

Selección de estudios: Un autor examinó artículos de texto completo. La EHGNA se definió como se describe en los estudios individuales: esteatosis y / o fibrosis. Se excluyeron estudios que no utilizaron únicamente OCA en pacientes con EHGNA, estudios con información del resultado primario no completo y estudios que no especificaran los criterios de inclusión de su población de estudio, así como también fueron excluidos aquellos estudios que reportaron resultados de datos de un estudio primario. Se incluyeron finalmente 3 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión.

Extracción de datos: se realizó el vaciamiento de los datos en hojas del programa de Microsoft Excel; la evaluación del riesgo de sesgo la realizaron dos investigadores mediante la herramienta ROB2 para ECA y se utilizó la herramienta de GRADEpro para la evaluación de la calidad de la evidencia.

Síntesis de datos: Se buscaron los datos para el desenlace principal: disminución de algún grado de esteatosis, esteatohepatitis y/o fibrosis en pacientes con EHGNA. Y para los desenlaces secundarios que incluyen cambios en mediciones de indicadores metabólicos como: enzimas hepáticas ALT y AST, triglicéridos, colesterol total y peso corporal.

Conclusión: El uso de OCA tiene potencial para promover mejora en pacientes con EHGNA, sobretodo a nivel inflamatorio, sin embargo, se necesitan más estudios clínicos que puedan comprobar tal beneficio.

Introducción

Los cambios que ha sufrido la humanidad en cuanto a la forma de alimentación ha sido la principal causante de diversas enfermedades, sobretodo las relacionadas a problemas metabólicos. De las enfermedades metabólicas existentes, es la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico, la que se abordará en esta tesis; aunque con la evidencia científica existente, está más que comprobado que esta patología está directamente influenciada por otras enfermedades como lo son la Diabetes Mellitus tipo 2 y la obesidad; recordemos que estas últimas se encuentran cada día en aumento a nivel mundial y no se espera que disminuyan en las próximas décadas; a su vez, se espera que aumente aún más la carga de complicaciones hepáticas relacionadas con el Hígado Graso No Alcohólico. Existe una gran cantidad de evidencia clínica que indica que esta patología se asocia no solo con un aumento de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el hígado, sino también con un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades extrahepáticas importantes, como la enfermedad cardiovascular, la cual es la causa predominante de muerte en pacientes que padecen dicha patología. También cánceres extrahepáticos (principalmente cánceres colorrectales) y enfermedad renal crónica. Por lo tanto, la EHGNA crea una carga económica y de salud considerable en todo el mundo y, a menudo, da como resultado una mala calidad de vida; por ende, es de suma importancia seguir comprendiendo y dominando la fisiopatología propia de la enfermedad, para así desarrollar estrategias que se deban implementar a las poblaciones multifacéticas en cuanto a política de salud y hacer frente a esta importante enfermedad crónica del hígado.

Hoy en día, el ácido obeticólico (OCA) es un prospecto de tratamiento, por lo que esta revisión sistemática intenta demostrar que la sustancia es efectiva para frenar el proceso de acumulación de grasas en el hígado.

Marco Teórico

1.1 Generalidades de la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico

Anteriormente conocido como Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA; por sus siglas en inglés: NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease); recientemente un consenso internacional de expertos llegó a la conclusión de que el término “NAFLD” o “EHGNA” no refleja los conocimientos actuales y se sugirió que la Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHGADM; por sus siglas en inglés: MAFLD, Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) era un término general más apropiado (1). A lo largo de esta tesis usaremos con mayor frecuencia las siglas “EHGNA”, ya que es el término que se sigue empleando en diversos artículos de recién publicación.

El espectro de esta enfermedad es amplio desde la simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH, por sus siglas del inglés non alcoholic steatohepatitis) en la cual los pacientes carecen de una historia de consumo de alcohol sustancial, pero presentan resultados en la biopsia hepática que llega a ser indistinguible de aquellos pacientes con hepatitis alcohólica (HA y/o ALD, por sus siglas del inglés alcoholic liver disease) (2). Existe la EHGNA primaria, que se asocia a la obesidad y otras enfermedades metabólicas y la EHGNA secundaria, ésta contempla complicaciones de cirugía bariátrica, fármacos, o se asocia con otras condiciones como la enfermedad de Wilson y la abetalipoproteinemia; EHGNA es a menudo una enfermedad asintomática en la que los análisis de sangre del hígado pueden ser completamente normales. Esto ha hecho que los estudios sobre la prevalencia sean extremadamente difíciles y la mayoría se basa en la ecografía, que se sabe que es sensible solo cuando más de un tercio del hígado está afectado por esteatosis (3). Aunque la patología hepática primaria en la EHGNA afecta al hígado en estructura y función para causar morbilidad y mortalidad por cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular, la mayoría de las muertes entre los pacientes con EHGNA son atribuibles a ECV (enfermedad cardiovascular) (4). En general (y porque es importante mencionarlo), se puede señalar que la dieta occidental que se sigue en la actualidad, con una alta densidad energética, rica en productos procesados que aportan grasas trans, grasas saturadas y colesterol, así como la presencia de bebidas azucaradas, incrementa la adiposidad visceral y estimula la acumulación hepática de grasas y la consiguiente progresión de la

esteatohepatitis no alcohólica. Por lo regular, el aporte de energía de la dieta es el factor más importante que influye en la cantidad de grasa en el hígado, independientemente de si esta energía proviene de una elevada ingesta de grasas o de hidratos de carbono, ahondaremos en este tema más adelante.

1.2 Epidemiología

La EHGNA afecta aproximadamente entre el 20 y el 30% de la población en los países industrializados, sin distinción de sexo; no obstante, algunos estudios han reportado que es más común en los hombres en comparación con las mujeres en las poblaciones mórbidamente obesas y asiáticas. En México estudios poblacionales han estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en población asintomática (5). Existen datos que reportan una prevalencia alta de ALT y AST en población México-americana a diferencia de las etnias caucásica o afroamericana; los datos de este estudio con aminotransferasas elevadas fueron del 6,1% (IC del 95%: 4,9%, 7,3%) para la etnia de México-americanos, 2.2% (95% CI: 1.6%, 2.7%) en caucásicos, y 1.6% (95%IC: 1,1%, 2,1%) en afroamericanos (6). Con base en la prevalencia de obesidad, las tasas de prevalencia de EHGNA se estiman en 26% en México, 29% en Estados Unidos, 15-20% en Centroamérica y 28% en Belice y Barbados, que tienen alta prevalencia de obesidad. En América del Sur, la prevalencia de EHGNA se ha estimado en 24% en Venezuela y Chile, 20% en Uruguay, 18% en Guyana, Paraguay y Ecuador, y $\leq 16\%$ en el resto de países (7). La susceptibilidad genética es un factor indudable que contribuye, por ejemplo, a la alta prevalencia de EHNA en América Central y del Sur, donde el alelo rs738409 G del gen PNPLA3 es altamente prevalente (8), y del cual se discutirá en la sección de “fisiopatología de la EHGNA”, de esta tesis. Los fenómenos culturales, como la composición de la dieta y la prevalencia del ejercicio diario, un fuerte predictor de EHGNA, también pueden contribuir a la variación en la prevalencia geográfica de EHNA (9). La nutrición ha pasado de una alta prevalencia de desnutrición a un predominio de enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la dieta. Estos cambios están asociados con procesos rápidos de urbanización y crecimiento económico debido a los cambios e innovaciones tecnológicos, que han dado lugar a niveles reducidos de actividad física y cambios en los patrones alimentarios y la ingesta dietética, incluido un mayor consumo de alimentos procesados ricos en energía (10).

1.3 Fisiopatología de la EHGNA

La EHGNA se presenta de manera inicial como Esteatosis Hepática Simple (EHS); puede progresar a Esteatohepatitis (EHNA), Fibrosis y hepatocarcinoma (HC), aunque los estadios como tal de esta enfermedad se explican de manera más exhaustiva y puntual en el apartado de “*Diagnóstico de EHGNA*”.

Hoy en día se conoce bien que un hígado graso es el resultado de la acumulación de muchos lípidos. Según el autor Tilg (11) existen varios mecanismos que pueden conducir a un hígado graso, como se enlistan a continuación:

- ⇒ Aumento del suministro de ácidos grasos libres debido al aumento de la lipólisis del tejido adiposo visceral / subcutáneo y / o al aumento de la ingesta de grasas en la dieta.
- ⇒ Disminución de la oxidación por oxidación de grasas libres
- ⇒ Aumento de la lipogénesis hepática de novo (LHDN) y
- ⇒ Disminución de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad-triglicéridos.

Este mismo autor refiere que la entrega de ácidos grasos libres (AGL) al hígado representa casi dos tercios de su acumulación de lípidos. Los triglicéridos son los principales lípidos almacenados en el hígado de pacientes con EHGNA.

Los AGL y el colesterol, especialmente cuando se acumulan en las mitocondrias, se consideran los lípidos “agresivos” que conducen al daño hepático mediado por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) (12, 13). Estos lípidos también podría estar presente en un hígado no esteatótico y actuar como si se tratara de un “ataque inflamatorio” temprano que podría conducir a todo el espectro de patologías del EHGNA.

Se conoce que tanto un IMC elevado como la obesidad visceral son un factor de riesgo importante (14). La resistencia a la insulina (RI) parece ser un factor patogénico y extrapolable clave para el desarrollo de EHGNA. Se trata de la capacidad reducida de insulina para realizar sus funciones biológicas en tejidos diana típicos, como los tejidos musculoesqueléticos, hígado o grasa. Este concepto se enmarca en el llamado síndrome metabólico (SM) en el que se asocian varias enfermedades clínicas, incluidas la obesidad, la hiperlipemia, hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Recientemente se ha planteado una

hipótesis de que las células grasas pueden desempeñar un papel central en el desarrollo de la RI, así como para EHGNA. Las células grasas parecen ser un órgano endocrino importante que puede desencadenar un proceso inflamatorio en relación con el desarrollo de EHNA; además, se encarga de la secreción de algunas sustancias potencialmente tóxicas como el $TNF\alpha$, leptina, resistina y ácidos grasos cuyos niveles de concentración se correlacionan con RI y, por lo tanto, deberían ser relevantes en el desarrollo de DM2. Además, se ha observado que la grasa visceral (y no la grasa corporal total; GCT) es un factor predictivo de esteatosis hepática, hiperinsulinemia, extracción hepática reducida de glucosa y resistencia a la insulina (15).

En el ambiente metabólico, la disponibilidad y utilización aumentadas de AGL contribuye al desarrollo de RI muscular por inhibición competitiva de la oxidación de sustratos; además el aumento de los metabolitos de ácidos grasos a nivel intracelular origina alteración en la activación de la fosforilación de la tirosina del IRS-1, lo que ocasiona disminución de la actividad de PI3-kinasa y transporte de glucosa disminuido. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa estimulando enzimas clave y proveyendo sustrato para gluconeogénesis. La supresión de la lipólisis mediada por insulina se encuentra reducida en EHGNA. Al existir concentraciones elevadas de insulina la esterificación de AGL en el hígado se favorece sobre la oxidación hasta que las concentraciones intracelulares de acil coenzima A se elevan lo suficiente para contrarrestar el efecto inhibitorio del malonil-coenzima A sobre carnitina palmitoil transferasa. La concentración de AGL plasmáticos se correlaciona con el grado de RI, esteatosis hepática y aumento en el contenido de lípidos en músculo. Con 10% de acumulación de grasa en el hígado se observa una disminución en la habilidad de la insulina para disminuir los AGL (16).

Malhi y cols., (2008) proponen llamado “Modelo de múltiples golpes paralelos”. En el cual mencionan que varios procesos paralelos muy diversos podrían contribuir al desarrollo de la inflamación del hígado (17). El modelo sugiere que los mediadores inflamatorios derivados de varios tejidos, pero especialmente del intestino y el tejido adiposo, podrían desempeñar un papel central en la cascada de inflamación, fibrosis y finalmente en el desarrollo de tumores. Dentro del tejido adiposo y hepático, el aumento del almacenamiento de lípidos, la lipogénesis y la síntesis de citocinas, en especial las adipocinas, pueden actuar como señales de estrés para el Reticulo Endoplásmico (RE). XBP1 (por sus siglas en inglés: X-Box Binding

Protein 1) podría reflejar una vía ideal que vincula muchos componentes observados en esta enfermedad. Otra de las conclusiones importantes, en la revisión de los autores, señala que debido a que se necesita una dieta alta en grasas en casi todos los modelos experimentales para inducir patología, es evidente que los factores dietéticos y la detección de nutrientes son piedras angulares de estas enfermedades. Mientras que los factores genéticos en general pueden desempeñar un papel menor en la actual epidemia de obesidad, podrían existir también algunos factores genéticos que podrían ofrecer explicaciones para un curso más progresivo de la enfermedad en la EHGNA. Muchos de los eventos discutidos aquí a menudo pueden tener lugar más bien en paralelo que en forma consecutiva, por lo que no permiten la disección exacta de la evolución de la esteatosis y la inflamación. El concepto final en su revisión, de "múltiples golpes (o hits) paralelos" podría reflejar con mayor precisión el conocimiento actual de esta enfermedad metabólica y podría explicar por qué esta enfermedad también podría ocurrir en sujetos bastante delgados. De manera esquemática se presenta a continuación el modelo propuesto en la revisión realizada por Malhi y cols.

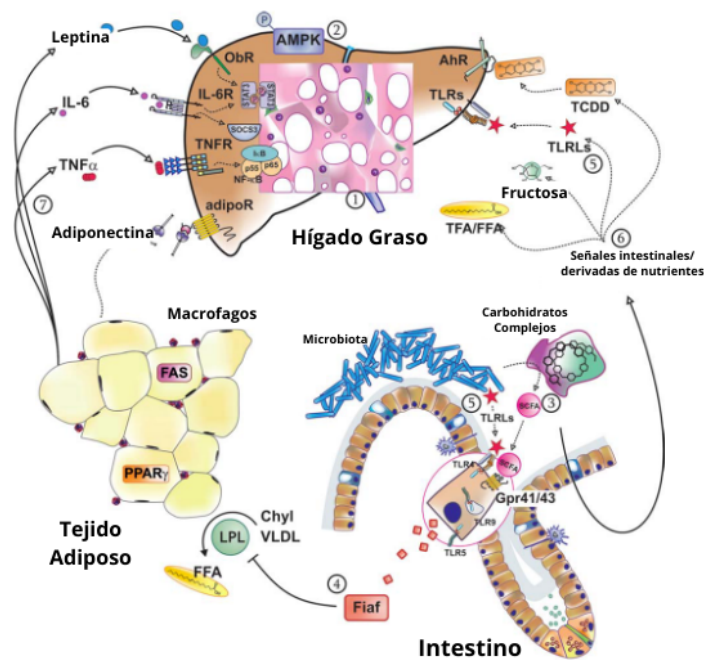


Figura 1: Modelo de "múltiples golpes o hits paralelos", de los autores Malhi y cols. (2008). 1) Proceso de lipotoxicidad procedente del exceso de lípidos que entran al hígado. 2) Actividad de AMPK fosforilada y la regulación de la inflamación desde señales reguladas por el intestino. 3) Afectación al hígado por los productos de degradación de los AGCC. 4) Regulación de la grasa periférica por el factor adipocito inducido en ayuno. 5) Afectación al metabolismo y regulación de la inflamación y resistencia a la insulina por los TLR. 6) Importancia de los nutrientes ingeridos, como son los ácidos grasos y conducen a esteatosis. 7) La importancia clave de las adipocitocinas en la regulación del proceso inflamatorio.

De forma más detallada; básicamente en la descripción del modelo, los autores enumeran las “posibles acciones” consecutivas que podrían dar origen a la enfermedad. En primer lugar o en el círculo 1, refieren al proceso de lipotoxicidad, esto es, a un hígado sobrecargado de lípidos, de los cuales principalmente están compuestos por triglicéridos; mencionan que cuando falla la capacidad de los órganos periféricos y centrales de desintoxicar los "lípidos agresivos", puede comenzar el ataque lipotóxico del hígado. La inflamación puede preceder a la esteatosis en EHNA. Además, mencionan que existe una relación estrecha entre las señales que proceden del intestino, señales que pueden afectar directamente tanto la esteatosis como la inflamación del hígado. En el círculo enumerado como 2, ellos refieren que en estudios con ratones, la ausencia de una microbiota amplia, se correlaciona con una mayor actividad de AMPK fosforilada en el hígado y el músculo. En cuanto al número 3, corresponde a los productos que se obtienen de degradación de los polisacáridos, los cuales recordemos que se metabolizan en AGCC (ácidos grasos de cadena corta). La escasez de AGCC podría permitir la evolución de eventos inflamatorios sistémicos; los autores comentan algo muy importante, que los dichos mecanismos mencionados anteriormente, combinan elegantemente la dieta, la microbiota y la célula epitelial como “sensor de nutrientes”. El círculo número 4, hace referencia a la microbiota y que ésta disminuye la expresión epitelial del factor adipocitario inducido por el ayuno (Fiaf), que funciona como un inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL) circulante y por lo tanto, es un regulador importante del almacenamiento de grasa periférica. En cuanto al círculo número 5 ; los autores mencionan la importancia de algunos TLR (receptores tipo Toll), como TLR5 o TLR9, ya que no solo pueden afectar la microbiota, sino también regular el metabolismo, la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina, destacando así el papel del sistema inmunológico innato en la inflamación metabólica como se observa en la EHNA. El círculo 6, engloba la relevancia de varios nutrientes, como los ácidos grasos trans (AGT), los ligandos del receptor de fructosa o aril hidrocarburo (AhR), como la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD), ya que pueden conducir directamente a la esteatosis / inflamación del hígado. Señales derivadas del tejido adiposo: las señales derivadas del tejido adiposo más allá de los lípidos tóxicos podrían desempeñar un papel central en EHNA/EHNA. Por último, el círculo 7; en este paso del modelo los autores describen y cito, que “las adipocitocinas como la adiponectina y la leptina, ciertas citocinas

proinflamatorias como TNF α o IL-6, y otras (el receptor de muerte Fas, PPAR α) son de importancia clave. Los mediadores derivados del tejido adiposo podrían afectar órganos diana como el hígado, porque por ejemplo, en los ratones con deficiencia de tejido adiposo JNK1 (proteína quinasa) están protegidos de la obesidad inducida por la dieta, y los experimentos han demostrado que este efecto está mediado principalmente por IL-6 (interleucina 6), que es de importancia clave en la obesidad humana”.

Por otra parte, el tejido adiposo ha tomado bastante relevancia, pues recordemos que se trata de un órgano endocrino e inmunológico de gran actividad con la capacidad de producir diversos mediadores, y que se encuentran muy presentes en esta patología; las adipocitocinas y las citocinas tanto en la salud como en la enfermedad, cobran una relevancia tal, para comprender que tanto el equilibrio o desequilibrio de este considerado como un "cóctel mediador" de tejido adiposo puede afectar no solo al tejido adiposo, sino también a órganos diana importantes como el hígado (11).

En este punto es también de destacado señalar que existe una principal determinante genética de las diferencias relacionadas con la etnia en el contenido de grasa hepática, se trata de la variante PNPLA3 (también conocida como adiponutrina), que codifica la sustitución de aminoácidos isoleucina por metionina en la posición 148 (denominada p.I148M) (8). PNPLA3 es una lipasa de membrana intracelular, localizada principalmente en el RE y en la superficie de las gotitas de lípidos en hepatocitos, adipocitos y células estrelladas hepáticas (CEH). Los mecanismos subyacentes por los cuales la variante p.I148M induce el desarrollo de esteatosis parecen estar relacionados con la acumulación de la proteína mutada PNPLA3 en la superficie de las gotitas de lípidos. Por tanto, interfiere con la remodelación de lípidos en los hepatocitos cargados de grasa, incluso inhibiendo la actividad de otras lipasas (es decir, PNPLA2) y, en consecuencia, reduciendo el recambio y el despido de TG. El efecto de tamaño de la variante p.I148M sobre el riesgo de EHGNA es el más fuerte jamás informado para una variante común, que modifica la susceptibilidad genética de la EHGNA y la progresión de la enfermedad hepática; está comprobado que algunos de los efectos que la PNPLA3 ejerce en el metabolismo de lípidos son: principalmente, aumento de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, hidrólisis alterada de triglicéridos, y agotamiento de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL); esto demuestra que la PNPLA3 actúa como

una especie de mutación y su función es “ganancia de función” que mejora la acumulación de lípidos en los hepatocitos (18, 19).

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de EHGNA, requiere de evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imagen o por histología, además de la exclusión de causas secundarias de acumulación de grasa hepática. Presenta una asociación estrecha con factores de riesgo metabólicos que influyen en su evolución, tratamiento y pronóstico. Es preciso mencionar, opuesto a la EHGNA, la EHNA tiene potencial de progresión a enfermedad hepática avanzada y se identifica por la presencia de esteatosis hepática e inflamación con daño hepatocelular caracterizado por balonización de los hepatocitos con o sin fibrosis (20). El estándar de oro es la biopsia hepática, sin embargo, actualmente el diagnóstico se hace por elastografía hepática (FibroScan), el cual ya está validado (21), así como otros métodos, como lo son Espectrometría de masas, ultrasonido, Tomografía Axial Computarizada, entre otros. Se debe considerar la biopsia hepática en pacientes con EHGNA que tienen un mayor riesgo de tener EHNA y fibrosis avanzada.

En cuanto a la biopsia hepática; las principales características histológicas de la EHNA son las siguientes: presencia de esteatosis macrovesicular, degeneración en globo de los hepatocitos e inflamación lobulillar mixta. Estos rasgos patológicos característicos de la fibrosis y en la parte pericelular de Mallory se observan predominantemente alrededor de las venas centrales que se encuentran en la zona 3 del hígado; la esteatosis en la EHGNA por lo general es macrovesicular, aunque conforme progresa la enfermedad, puede irse cubriendo uniformemente el tejido hepático (22). El autor Brown T. (2015) caracteriza a la verdadera esteatosis microvesicular con apariencia citoplasmática espumosa, menciona además, que puede observarse en hepatocitos únicos o en pequeños parches, pero nunca se observa de manera difusa (23).

En cuanto a la clasificación de la enfermedad o etapas de la misma, se han propuesto tres clasificaciones patológicas importantes para EHGNA: la clasificación de Matteoni, la clasificación de Brunt y la puntuación de actividad EHGNA (NAS, por sus siglas en inglés: NAFLD Activity Score) (24-26). En 1999, Matteoni y cols. (26), detallaron un sistema de clasificación que sirvió para distinguir entre EHNA y no EHNA. Dividieron a 132 pacientes

con EHGNA en cuatro categorías: tipo 1, esteatosis simple; tipo 2, esteatosis con inflamación lobulillar solamente; tipo 3, esteatosis con abombamiento hepatocelular; y tipo 4, tipo 3 más cuerpos de Mallory o fibrosis. Confirmaron el curso clínico benigno de los pacientes con EHGNA tipo 1 o 2 y el curso clínico progresivo de los pacientes que tenían EHGNA tipo 3 o 4. Como resultado de estas diferencias, estos autores definieron las formas histológicas de tipo 1 y tipo 2 de EHGNA como "no EHNA" y las de tipo 3 y 4 como EHNA. Sin embargo, esta clasificación no incluyó una evaluación de la gravedad o el patrón de EHNA, como el grado de esteatosis, la inflamación, la ubicación de estos cambios (es decir, lobulillar o portal) o el grado de fibrosis. El mismo año en que se publicó el sistema de clasificación de Matteoni, Brunt y cols. (24), propusieron un sistema de clasificación y estadificación semi-cuantitativa para la EHNA. Esta clasificación era aplicable solo a EHNA y no a todo el espectro de EHGNA. De entre sus resultados se destaca que su propuesta de clasificación para asignar grados de actividad para la esteatohepatitis se basa en el hecho de que ninguna característica única se puede utilizar para determinar la actividad, sino que es la combinación de características de la esteatosis hepatocelular, abombamiento y desorden, e inflamación (acinar y portal) que determinará el grado de la enfermedad.

Esta clasificación propone las siguientes etapas:

- Grado 1: (leve) en estas biopsias, los autores comentan que se cumplen los criterios mínimos para el diagnóstico de esteatohepatitis, con cierto grado de esteatosis hepatocelular e inflamación mixta lobulillar característica. La inflamación intraacinar es dispersa y leve. Se puede observar una esteatosis hasta del 66% pero con una inflamación leve. Los hepatocitos que presenten esteatosis podrían encontrarse dispersos por los lóbulos o bien, concentrarse en la zona 3 del hígado. Además, no hay presencia de inflamación portal ni tampoco lobulillar.
- Grado 2: (moderado) los autores hacen mención que las biopsias pertenecientes a esta etapa muestran ya cambios morfológicos, la esteatosis se observa más y puede verse en más del 66% de los hepatocitos. Hay presencia de abombamiento, predominan en la zona 3 y en hepatocitos adyacentes a los más distendidos por

esteatosis. Se presenta inflamación intraacinar y ésta se asocia con fibrosis perisinusoidal de la zona 3. La inflamación portal es leve a moderada.

- Grado 3: (grave) en esta etapa los autores mencionan que la esteatosis con frecuencia es panacinar o que compromete el nódulo regenerativo en el parénquima cirrótico. La hinchazón se manifiesta constantemente y es predominante de la zona 3. Hay un aumento de la inflamación lobulillar y la inflamación portal es igual al grado 2.

En cuanto al sistema de clasificación de fibrosis, los autores compartieron lo siguiente:

- Estadio 1. Fibrosis perisinusoidal / pericelular de la zona 3; presente focal o extensamente.
- Estadio 2. Fibrosis perisinusoidal / pericelular de la zona 3 con fibrosis periportal focal o extensa.
- Estadio 3. Fibrosis perisinusoidal / pericelular de la zona 3 y fibrosis portal con fibrosis en puente focal o extensa.
- Estadio 4. Cirrosis.

La zona 3 de fibrosis perisinusoidal o pericelular es el sitio o sitios iniciales de fibrosis en la esteatohepatitis y, por lo tanto, se califica como estadio o etapa 1. Esta forma de fibrosis persiste a lo largo de todas las etapas y se puede observar comúnmente en la cirrosis. El estadio o etapa 2 agrega los hallazgos de varios grados de fibrosis portal. La etapa/estadio 3 explica la fibrosis en puente observada entre las zonas 3 o las zonas 3 y 1. Las tres etapas descritas pueden mostrar una afectación focal o extensa del tejido representado en una biopsia; por lo tanto, los descriptores “focal” y “extenso” se incluyen en el sistema de estadificación para indicarlo formalmente.

En esta clasificación, la actividad necroinflamatoria y la fibrosis se evalúan y las características individuales se puntúan por separado, pero la puntuación final se obtiene sumando las categorías. Los sistemas más nuevos asignan puntuaciones separadas para la actividad necroinflamatoria (grado) y la fibrosis (estadio) para reflejar las características de

la lesión hepatocelular en curso, la inflamación linfocítica o linfoplasmocítica lobulillar y portal y la fibrosis portal establecida.

En 2005, el Comité de Patología de la Red de Investigación Clínica de EHGNA desarrolló y validó un sistema de puntuación histológica basado en la clasificación de Brunt, o también conocido como "sistema NAS", como un instrumento semi-cuantitativo para juzgar las respuestas al tratamiento o la progresión de la enfermedad en estudios clínicos (25). El sistema NAS aborda el espectro completo de EHGNA y es aplicable tanto a pacientes adultos como pediátricos con EHGNA. Las características histológicas se agruparon en cinco categorías amplias: esteatosis, inflamación, lesión hepatocelular, fibrosis y características diversas. Los autores mencionan en su estudio que este sistema se basó y perfeccionó aún más la propuesta de clasificación de Brunt y cols. (24), en particular, se subdividió el sistema de clasificación de la fibrosis y se modificó la puntuación de la esteatosis. Las puntuaciones de fibrosis para el estadio 1 se ampliaron para incluir una distinción entre fibrosis perisinusoidal delicada (1A) y densa (1B), y para detectar fibrosis solo portal, sin fibrosis perisinusoidal (estadio 1C). La esteatosis mínima (puntuación 0) (menos del 5%) se separó de la esteatosis leve (5% -33%) (puntuación 1) para evitar dar peso a esta característica cuando hay muy poca esteatosis. Se utilizó un mínimo de 5% de esteatosis para la definición operativa mínima de EHGNA histológica en muestras de biopsia de adultos y niños. La evaluación de la hinchazón se limitó a tres categorías (ninguna, pocas y muchas) después de que los patólogos del Comité decidieran sobre cuáles podrían ser los puntos de corte más reproducibles. La inflamación lobulillar se evaluó semi-cuantitativamente en una escala que es la misma que el método de Brunt y cols., por lo que la puntuación NAS se calcula como la suma no ponderada de las puntuaciones de esteatosis (0-3), inflamación lobulillar (0-3) y abombamiento (0-2). EHGNA se clasifica como "no EHNA" (NAS <3), "límite-EHNA" (EHNA = 3-4) y "Definitivo-EHNA" (NAS = 5-8). También se evaluó el estadio de fibrosis (0, 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4, como ya se describieron anteriormente).

Es de vital importancia tener en cuenta los grados y estadios de la enfermedad, pues los estudios que se incluyen en la realización de la revisión sistemática de este proyecto se toman en cuenta estas clasificaciones.

Asimismo, en la tabla 1 se resumen los criterios diagnósticos que se toman en cuenta actualmente para detectar a los pacientes con la patología, y fueron tomados de las diferentes guías a nivel mundial.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad por hígado graso no alcohólico según las distintas guías				
	<i>EASL</i>	<i>NICE</i>	<i>AISF</i>	<i>AASLD</i>
Criterios requeridos	-Esteatosis en > 5% de los hepatocitos por imágenes o histología -Ninguna otra causa de esteatosis -Resistencia a la insulina	-Grasa excesiva en el hígado -Ninguna otra causa de esteatosis -Sin consumo significativo de alcohol	-Esteatosis hepática en imágenes o histología -Ninguna otra causa de esteatosis -Sin consumo significativo de alcohol	-Evidencia de esteatosis hepática por imágenes o histología -Ninguna otra causa de esteatosis -Sin consumo significativo de alcohol -Sin enfermedad hepática crónica coexistente
Umbral de consumo de alcohol (hombres)	30 g/d	30 g/d	30 g/d	21 bebidas estándar / sem 294 g / sem
Umbral de consumo de alcohol (mujeres)	20 g/d	20 g/d	20 g/d	14 bebidas estándar / sem 196 g / sem
<i>Por sus siglas en inglés: EASL: asociación europea para el estudio del hígado; NICE: instituto nacional de excelencia en salud y atención; AISF: asociación italiana para el estudio del hígado; AASLD: asociación estadounidense para el estudio de enfermedades hepáticas.</i>				

1.5 Relación entre Nutrición y EHGNA

Esta bien descrito que existe una mayor susceptibilidad de padecer EHGNA cuando está directamente conectada con factores de riesgo ambientales, como pueden ser: el estilo de vida, dentro del cual los más importantes son los hábitos dietéticos y la actividad física; además de factores hereditarios, como puede ser los genéticos (27). Hay algo que en los últimos años ha estado cobrando gran importancia y se trata de la “genómica nutricional”, la cual abarca la exposición alimentaria a la que sometemos nuestro genoma, y la relación de

lo anterior mencionado con el microbiota intestinal. Los nutrientes y otros componentes bioactivos de los alimentos también pueden regular la expresión génica. Todos los organismos han adquirido la capacidad de detectar y adaptarse a su entorno de nutrientes al alterar la expresión de proteínas que funcionan en las vías metabólicas y de señalización. Esta capacidad de los nutrientes para comunicarse con el genoma es una característica esencial de la evolución del organismo. Los nutrientes pueden provocar alteraciones transitorias en la expresión génica y/o influir en eventos más permanentes de reprogramación del genoma completo que pueden heredarse (28).

En el manejo de nutrición clínica para estos pacientes, un cambio en la dieta y un mayor ejercicio físico son esenciales para reducir el peso corporal, con el fin de mejorar los parámetros metabólicos y normalizar el perfil sanguíneo bioquímico, así como los niveles de transaminasas. El tratamiento "ideal" para la EHGNA debería reducir el daño hepático y su progresión reduciendo los parámetros antropométricos, mejorando la resistencia a la insulina y el deterioro del metabolismo de glucosa y lípidos y reduciendo el vínculo fisiopatológico mediado por citocinas entre el tejido adiposo y el hígado. La dieta de tipo Mediterránea es la que se recomienda mayormente; contiene variedad de nutrientes por los alimentos que se incluyen, sobretodo aceites vegetales de calidad como el aceite de olivo virgen, se debe incluir en mayor cantidad o proporción alimentos verdes, vegetales y frutos; de forma moderada los grupos de carnes y cereales (29-31). Entre los diferentes ensayos de intervención nutricional, una reducción de 500-600 kcal al día de las necesidades energéticas es una estrategia dietética hipocalórica bien establecida, que ha demostrado ser eficaz en la reducción de peso (32).

1.6 Tratamiento Multidisciplinario

En relación al tratamiento; actualmente no se ha decretado el tratamiento puntual para esta enfermedad. En un artículo de revisión mencionan “aunque no hay agentes farmacológicos aprobados para el tratamiento de EHGNA, el uso de la Vitamina E en pacientes sin DM2 (diabetes mellitus tipo 2) y el uso de pioglitazona en pacientes con y sin DM2, han demostrado resultados consistentes en algunos ensayos clínicos aleatorizados controlados” (33). Tanto médicos como nutriólogos han manejado el tratamiento multidisciplinario de manera generalizada, el tratamiento farmacológico depende de las enfermedades

concomitantes del paciente, como DM2 y/o alguna otra patología asociada (34). La estrategia nutricional manejada actualmente no es muy diferente respecto a la que se realiza en pacientes con obesidad, diabetes y/o dislipidemias. Se considera la reducción de peso uno de los puntos más importantes a tratar, sin embargo, esta debe considerar una reducción de peso gradual, de lo contrario podría perjudicar la estabilidad o estado actual de la enfermedad. Se recomienda el uso de la dieta mediterránea, para pacientes con EHGNA, adicionalmente, se incluye la abolición de todas las bebidas y alimentos industrializados que contengan fructosa (34). Se resume pues, que para tratar la EHGNA principalmente se necesitan cambios en el estilo de vida; en todas las guías se ha recomendado la modificación del estilo de vida que consiste en dieta, ejercicio y pérdida de peso para tratar a los pacientes con EHGNA. De hecho, se ha informado que la pérdida de peso es un elemento clave para mejorar las características histológicas de la EHNA (35). Según el documento de posición de la AISF (36), el mejor enfoque terapéutico es un cambio de estilo de vida adecuado centrado en la pérdida de peso y logrando actividad (actividades aeróbicas y entrenamiento de resistencia) y dieta saludable. En particular, se sugiere una restricción energética obtenida con una dieta baja en calorías (1200-1600 kcal / d), baja en grasas (menos del 10% de ácidos grasos saturados), baja en carbohidratos (<50% de las kcal totales). Se recomienda una dieta mediterránea como la opción dietética más eficaz para inducir la pérdida de peso junto con efectos beneficiosos sobre todos los factores de riesgo cardio-metabólicos asociados con EHGNA (37). Además, las guías EASL (38), NICE (39) y AASLD (40) recomiendan programas estructurados dirigidos a cambios en el estilo de vida hacia una dieta saludable y actividad física habitual. De acuerdo con todas estas pautas, una pérdida de peso del 7% al 10% es el objetivo de la mayoría de las intervenciones en el estilo de vida.

De acuerdo con la guía práctica de Europa propuesta en 2016, se deben considerar las farmacoterapias para pacientes con EHNA con fibrosis en estadio 2 o superior y con fibrosis en estadio temprano con alto riesgo de progresión de la fibrosis (edad avanzada, diabetes, síndrome metabólico, aumento de ALT y niveles altos de necro-inflamatorio actividad). La guía de la AASLD también sugiere que las farmacoterapias dirigidas principalmente a mejorar la enfermedad hepática deben limitarse a pacientes con EHNA y fibrosis. Por tanto, los pacientes con EHGNA de tipo no agresivo (EHNA en estadio 0) no requieren de

tratamientos hepáticos específicos, aunque la prevención de enfermedades cardiovasculares o renales es estratégicamente fundamental en ellos (41).

1.7 Relación entre FXR y Ácido Obeticólico; como propuesta de tratamiento para EHGNA

Desde el punto de vista de De Magalhaes y cols., es cierto que probablemente si se voltea a ver los receptores de hormonas nucleares, éstas podrían resultar en una forma prometedora de abordar el problema, como la obesidad, por ejemplo. Este autor nos hace recordar que, en los seres humanos, la superfamilia del receptor de hormonas nucleares (NHR) comprende 48 miembros expresados en todo el cuerpo. Los NHR son factores de transcripción que son activados por ligandos de moléculas pequeñas. Tras la activación del ligando, los NHR ejercen su efecto fisiológico controlando los programas transcripcionales (42). Se sabe y se ha mencionado en capítulos anteriores de esta tesis, que actualmente no existe un tratamiento aprobado para EHGNA o su forma progresiva EHNA. El receptor farnesoide X (FXR) y su pequeño socio heterodímero (SHP) son receptores nucleares del hígado que median la señalización de los ácidos biliares. Regulan varias funciones metabólicas, incluida la síntesis de ácidos biliares, la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. La activación de FXR puede ser beneficiosa para mejorar el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, por lo que FXR es un objetivo terapéutico potencial para las enfermedades metabólicas del hígado. El ácido obeticólico agonista de FXR ha sido aprobado para tratar la colangitis biliar primaria y actualmente se está utilizando en ensayos clínicos para el tratamiento de EHNA y otras enfermedades hepáticas (43).

Teniendo en cuenta a Zhang y cols. (44), describen que FXR juega un papel importante en la mediación del diálogo entre el huésped y la microbiota intestinal, particularmente a través de la modulación de la circulación enterohepática de los ácidos biliares; ellos enfatizan que hay una contribución metabólica de la microbiota intestinal a los fenotipos metabólicos, incluido el establecimiento de un vínculo entre el antagonismo de FXR, la actividad de la hidrolasa de la sal biliar bacteriana y la fermentación; para llegar a esa conclusión, es necesario emplear múltiples enfoques, incluidos modelos únicos de ratón, así como modelos metabólicos a escala genómica y metabolómica, para confirmar resultados.

Sin embargo, quedan preguntas sin respuesta, como si la modulación de la actividad de FXR juega un papel en la configuración de la estructura y función de la comunidad de la microbiota intestinal y qué vías metabólicas de la microbiota intestinal contribuyen de manera dependiente de FXR al fenotipo del hospedador.

Con base en el estudio realizado por Akinrotim y cols., donde demuestran que los ratones con doble knockout (DKO) FXR / SHP globales alimentados con una dieta alta en grasas tienen menos aumento de peso y esteatosis hepática, además de que presentan mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, que los ratones de control alimentados con alto contenido de grasas. Los autores también demuestran el importante hallazgo de que estos efectos beneficiosos están asociados con un mayor gasto energético, una mayor quema de grasa en el músculo, una disminución de la lipogénesis hepática y un aumento de la β -oxidación de los ácidos grasos. Para determinar el papel respectivo de FXR hepático y su objetivo diana SHP, los autores utilizaron ratones FXR específicos de hígado y ratones SHP single knockout (SKO) específicos de hígado desafiados con una dieta alta en grasas para demostrar que la delección de SHP en el hígado resultó de manera similar en una disminución peso corporal, mejoría del metabolismo de la glucosa y menos esteatosis hepática. Por el contrario, estos hallazgos no ocurrieron en ratones FXR SKO específicos de hígado. Estos datos sugieren que los efectos beneficiosos de los ratones DKO están mediados, al menos en parte, por la señalización hepática de SHP. Estos importantes hallazgos sugieren que este objetivo diana de FXR puede ser un blanco eficaz y potencialmente más específico para el desarrollo de fármacos para tratar los trastornos del hígado graso. Aunque sería elemental realizar investigaciones básicas adicionales que demuestren cómo SHP, TGR5, FGF15/19 y otros receptores de ácidos biliares atenúan la esteatosis hepática, la esteatohepatitis y la progresión de la enfermedad; pues la comprensión de estas vías de señalización podrían ser clave para identificar nuevos propósitos para el tratamiento de los trastornos de EHGNA (45).

Dicho con palabras del autor Abenavoli y cols., el Ácido Obeticólico (OCA) es un derivado selectivo de 6a-etilo del ácido biliar humano primario, ácido quenodesoxicólico. La modificación química estimula la actividad del FXR aproximadamente 100 veces más

intensamente que el ácido quenodesoxicólico, el agonista natural del FXR en los seres humanos, y muestra una alta selectividad con una actividad mínima para el otro receptor de ácidos biliares, el receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G (GPBAR1 o TGR5). El receptor nuclear de FXR se expresa en el hígado, los intestinos, las glándulas suprarrenales y los riñones. En resumen, el OCA como agonista de FXR es un regulador maestro de las lipoproteínas de colesterol y del metabolismo de los ácidos biliares, modula las respuestas inmunoinflamatorias y fibrogénicas (46).

Planteamiento del problema

La EHGNA es una manifestación de la resistencia a la insulina que incluye un espectro de trastornos que van desde el hígado graso simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); presenta una estrecha relación con otras enfermedades de tipo metabólico, como lo son: la DM2, la obesidad, dislipidemias, síndrome metabólico, entre otras, sin embargo, debido al conocimiento insuficiente en la interacción entre ellas mismas, hace complicado el abordaje del tratamiento adecuado para los pacientes que las padecen y con ello la prevalencia de EHGNA se encuentra cada día en aumento; se estima que a nivel mundial existe una prevalencia del 20-30% en países desarrollados; en América Latina la prevalencia de esta patología en pacientes con DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2) fue de 56.83%. La prevalencia global estimada de EHNA entre pacientes con DM2 fue del 37,33%. La EHNA (la forma agresiva de EHGNA), puede progresar a fibrosis; el porcentaje de progresión fue del 40,76% (IC del 95%: 34,69-47,13), si la progresión de la enfermedad continua, los pacientes podrían llegar a cáncer hepatocelular (CHC) y esto se está convirtiendo rápidamente en la causa principal de enfermedad hepática en etapa terminal o trasplante de hígado, por esta razón encontrar un fármaco colaborador para estos pacientes sería clave para el triunfo en el tratamiento multidisciplinario; se están llevando a cabo ensayos clínicos para probar la efectividad del ácido obeticólico, un fármaco aprobado para pacientes con colangitis biliar, el cual se cree que puede funcionar también para pacientes con EHGNA.

Justificación

La importancia de encontrar un tratamiento puntual y eficaz para EHGNA es sustancial; las intervenciones en el estilo de vida, como la restricción calórica dietética y el ejercicio, que actualmente son la piedra angular de la terapia para EHGNA y EHNA, pueden ser difíciles de lograr y mantener, lo que subraya la gran necesidad de farmacoterapia. Sin embargo, no hay farmacoterapias aprobadas para estas condiciones. Debido a la alta prevalencia de la EHGNA, es importante identificar un tratamiento que en la etapa temprana de la enfermedad pueda detener el proceso o revertirlo. El ácido obeticólico es un prospecto de tratamiento temprano, por lo que esta revisión sistemática intenta demostrar que la sustancia es efectiva para frenar el proceso de acumulación de grasas en el hígado.

Metodología de la Revisión Sistemática

Pregunta de la Revisión Sistemática

¿Cuál es la efectividad del uso de Ácido Obeticólico como tratamiento en pacientes con Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico comparado con placebo?

Objetivo General

⇒ Evaluar la efectividad del uso de Ácido Obeticólico como tratamiento para pacientes con Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico.

Objetivos Específicos

- 1) Mostrar si hay mejoría o disminución en esteatosis en al menos 1 o más etapas.
- 2) Estimar el efecto de OCA en enzimas hepáticas.
- 3) Estimar el efecto de OCA en indicadores metabólicos.
- 4) Indicar los efectos adversos presentados en los pacientes tratados con OCA.

Descripción de la metodología

Se trata de una revisión sistemática de la literatura. Este estudio se realizó y se informó de acuerdo con la declaración PRISMA (por sus siglas en inglés: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (47-49). Además de también tomar en cuenta los criterios Cochrane para Revisiones Sistemáticas en Intervenciones (50).

Selección de los estudios

Dos autores en este proyecto, LASS (Linda Aimeé Soriano Soto) y GMM (Guillermo Meléndez Mier) determinaron los criterios de elegibilidad de los artículos incluidos en esta revisión sistemática. Las diferencias de opinión con respecto a la inclusión de estudios se resolvieron mediante consenso.

Criterios de elegibilidad:

- Ensayos Clínicos Aleatorizados Doble Ciego.

- Fueron elegibles los estudios que incluyeron adultos (≥ 18 años) diagnosticados (según la histología hepática) o con sospecha clínica de EHGNA.
- Administración oral de Ácido Obeticolico en dosis de 10 a 50 mg.
- Publicaciones en cualquier idioma.
- Publicaciones que ya cuenten con resultados reportados.
- Se van a incluir estudios publicados de cualquier año.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados que sean solo de revisión, puntos de vista, meramente descriptivos.
- Publicaciones que contengan solo poster o resumen.
- Publicaciones que no cuenten con resultados.

Fuentes de información

Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos de PubMed, Cochrane library, Clinical Trials.gov, embase, lillacs y medline. Se inicio la consulta en todas las bases de datos en octubre de 2020; la última fecha de consulta fue en junio de 2021.

Estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se inicio la búsqueda de manera general, obteniendo los resultados globales; después se aplico el filtro por diseño de estudio, y así se obtuvieron los siguientes resultados para comenzar con el filtrado por título no relacionado. En cuanto a límites utilizados, se aplico unicamente el de estudios en humanos. Se tomó en cuenta desde la primera aparición de los términos de búsqueda relacionados. Los términos utilizados en la búsqueda fueron los siguientes: [NAFLD], [nonalcoholic fatty liver disease], [Fatty Liver, nonalcoholic], [Liver, nonalcoholic fatty], [Nonalcoholic Fatty Liver], [Nonalcoholic Steatohepatitis], [Steatohepatitis, Nonalcoholic], [OCA], [Obeticholic Acid], [6ECDCA], [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid], [6-ethylchenodeoxycholic acid], [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid], [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)], [6alpha-ethyl-3alpha,7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid], [ocaliva], [INT747] y [DSP1747]. Los anteriores se intercambiaban entre sí, obteniendo con su unión las

“terminologías”, las cuales para una manera visual de comprenderlas se muestran como *cuadro 1: significado de las terminologías*, en el anexo 1. Se obtuvieron en total 77 terminologías para una óptima búsqueda sin perder el control de qué termino se busca y no omitir alguno; se agregaba uno de los términos y en seguida el operador booleano AND, después el otro término que conforma la terminología determinada.

La descripción de la estrategia Población, Intervención, Comparador, Resultados (Tabla 2; Criterios PICO) aplicada en la presente revisión sistemática; se basa en pacientes con diagnóstico de EHGNA en alguna de las etapas de la enfermedad, sobretodo EHNA y fibrosis (Población), la administración de Ácido Obeticólico en cualquier dosis (Intervención), comparado con placebo (Comparador), disminución de algún grado de EHGNA, EHNA o fibrosis en al menos 1 etapa (Resultados).

Tabla 2: Criterios PICO para Revisiones Sistemáticas de intervención

Criterio		Característica
P	Población	Pacientes con diagnóstico de EHGNA por histología
I	Intervención	Ácido Obeticólico por administración oral de 10 a 50 mg
C	Comparador	Placebo
O	Outcome/Resultado	Disminución en el grado de esteatosis hepática (por lo menos en 1 etapa de la enfermedad)

Extracción de datos

Se seleccionaron los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, además, se consideraron algunas de las variables reportadas en cada uno de los artículos, con la finalidad de llegar a los resultados y conclusiones pertinentes para alcanzar el objetivo de este proyecto. Las variables tomadas en cuenta fueron examinadas por los investigadores LASS y Ernesto Alejandro Roldán Valadez (EARV). Los datos fueron extraídos en un formato específico en tablas preestablecidas del programa Microsoft Excel. Las variables que se tomaron en cuenta fueron: las diferentes dosis de Ácido Obeticólico que reporta cada ECA, ALT, AST, TGL, Peso Corporal Total y Glucosa en sangre; de las variables de tipo

bioquímico se tomo en cuenta tanto el valor basal y el valor al final del seguimiento que se reporta en cada ECA; esto para verificar si habría cambios favorables que dieran respuesta a la pregunta de la revisión sistemática.

Lista de los datos

Se buscaron los datos para:

Desenlace principal: disminución de algún grado de esteatosis, esteatohepatitis y/o fibrosis en pacientes con EHGNA.

Desenlaces secundarios: cambios en mediciones de indicadores metabólicos como: enzimas hepáticas ALT y AST, triglicéridos, colesterol total y peso corporal.

Para los desenlaces se tomaron en cuenta la medida basal que reporta cada estudio, así como también las mediciones reportadas al finalizar el seguimiento, en dos ensayos clínicos fue de 18 meses y en otro de 6 meses.

En cuanto a las escalas de medida, para cada uno fue:

- Disminución de esteatosis/esteatohepatitis: pacientes reportados que presentaron disminución de esteatosis en histología, tanto en basal como al final del seguimiento.
- Enzimas hepáticas: se reportaron resultados en U/L (unidades sobre litro).
- Triglicéridos: se reportaron los resultados en U/L (unidades sobre litro).
- Colesterol Total: se reportaron medidas en mmol/L y mg/ dL; para fines de que las unidades fueran comparables, se unificaron a mg/dL haciendo las conversiones pertinentes.
- Peso corporal: todos los estudios lo reportan en kilogramos, por lo que no hubo necesidad de conversiones.

Otras de las variables que se tomaron en cuenta para su extracción en el formato Excel preestablecido fueron: fosfatasa alcalina, GGT (gamma glutamil transferasa), bilirrubina total, colesterol HDL y LDL, glucosa en ayuno, insulina, HOMA-IR, hemoglobina glucosilada, IMC, circunferencia cintura, relación cintura-cadera; sin embargo no todos los estudios reportan resultados finales para comprobar cambios en estas variables, y no todos

reportan las mismas, para realizar alguna comparación homogénea y sacar conclusiones contundentes.

Sobre la intervención se tomó en cuenta las diferentes dosis que se prescriben en los estudios. En cuanto a fuentes de financiación, cabe mencionar que los tres estudios (51-53) son financiados principalmente por la compañía Intercept Pharmaceuticals; el estudio de Younossi y cols., además recibió apoyo de otras compañías como: NovoNordisk, Novartis, Siemens, AstraZeneca, Pfizer, Vertex, Laboratorios Abbot, por mencionar algunos.

En cuanto a la información “incierto” o ausente, el plan de acción fue escribir a los autores de los estudios para la solicitud de datos completos de las variables de interés; de todos se recibió la misma respuesta: “Todos los datos necesarios y relevantes están publicados en el artículo”.

Evaluación de Riesgo de sesgo

La validez de los estudios fue evaluada por LASS. Fue usada la herramienta ROB2, hecha por el equipo de Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados (54). La herramienta contiene la evaluación de 5 dominios, de los cuales se detalla la información teórica para su mejor comprensión en el anexo 3; cada dominio es obligatorio de responder, para así llegar al resultado global, ya que los dominios están diseñados para cubrir todos los tipos de sesgo que pueden afectar los ensayos clínicos. De primera mano, se contestó el dominio 1, que corresponde al sesgo que surge del proceso de aleatorización; contenía preguntas sobre si la secuencia de asignación fue aleatoria, para la cual la respuesta fue “Sí”. También se cuestionaba si se ocultó la secuencia de asignación hasta que se completó la intervención; para lo cual la respuesta fue “Sí”; y por último en este dominio se pregunta si hubo algún problema con el proceso de aleatorización, la respuesta fue “no”, ningún estudio reportó alguna situación o problema respecto a este proceso. Después se respondieron las preguntas para evaluar el dominio de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; las cuales incluían sobre si los participantes sabían de su intervención, así como también los cuidadores y otras personas partícipes de la intervención y el ensayo; la respuesta para ambos casos fue negativa, pues en los ECA’s incluidos los autores especifican que todo el personal fue cegado a la intervención, así como

también a los pacientes. También se cuestionó sobre si se utilizó un análisis apropiado para medir el efecto de la intervención; en la cual la respuesta fue si.

En seguida, se dio respuesta a las preguntas que corresponden al dominio tres, que corresponde a sesgo debido a datos de resultado faltantes; los cuestionamientos eran sobre si se dispuso de datos para el resultado para todos, o casi todos, los participantes asignados al azar; a lo que la respuesta fue “no”, para dar seguimiento a la pregunta anterior, si se respondía con “no, probablemente no, y no información”, había otra la cual es: ¿hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por los datos de resultado faltantes? La respuesta a este cuestionamiento fue “no”; de inmediato se habilitaba otra pregunta, si mi respuesta anterior era “no o probablemente no”; ¿podría la falta de resultado depender de su verdadero valor?, para lo cual también la respuesta fue “no”.

Se procedió a responder las preguntas correspondientes al dominio cuatro, sesgo en la medición del resultado; aquí el interés radica en saber si el método fue inadecuado para medir el resultado; nuestra respuesta fue “no”. También se incluye una pregunta que expresa: “Podría haber diferido la medición o verificación del resultado entre los grupos de intervención?”, la respuesta fue “No”. Y por último nos preguntaba si los evaluadores de resultados estaban al tanto de la intervención recibida por los pacientes del estudio, para lo cual nuestra respuesta fue “No”, ya que en los estudios incluidos mencionan que todo el personal estaba cegado a la intervención recibida por parte de los pacientes.

Por último, se dio respuesta a las preguntas que corresponden al dominio 5 de la herramienta ROB2; en este dominio se evaluó el sesgo en la selección del resultado informado; contiene preguntas sobre si se era probable que los resultados numéricos fueran seleccionados en base a resultados de múltiples medidas de resultado elegibles, o múltiples análisis elegibles de los datos; para ambas situaciones la respuesta fue “No”.

En el *anexo 3* se puede visualizar de qué trata esta herramienta y cómo se fue contestando; así como los detalles de lo que consta la herramienta, sus probables respuestas, y en qué consta cada dominio.

Medidas del efecto

Para el desenlace principal la medida del efecto fue en Riesgo Relativo.

Para los desenlaces secundarios las medidas del efecto fueron reportadas en Diferencia de Medias.

Métodos de síntesis

Se organizaron las variables de interés, para evaluarlas y obtener la respuesta a nuestros objetivos, esto se realizó en tablas preestablecidas en Microsoft Excel.

La tabla principal (*anexo 4.1*) del archivo está dividida por estudio, se colocó el nombre del primer autor y el año de publicación. De todos los estudios se extrajo el nombre de cada una de las variables de interés; los grupos (estos eran de acuerdo a la dosis administrada del fármaco), de cada grupo se señala el número de casos, la media y la desviación estándar, si se encontraba reportada, cabe mencionar que estos fueron datos basales; también se cuenta con la columna del “grupo control” o en este caso que corresponde al grupo placebo, de igual manera, el número de pacientes, la media y la desviación estándar que corresponde a cada una de las mismas variables que las del otro grupo.

En el mismo archivo, se tienen varias pestañas, de las cuales, tres corresponden a las características de los pacientes de cada estudio seleccionado. Así como también, se cuenta con pestañas que indican las tablas con las variables de interés que presentan los cambios reportados en los estudios; fue en este punto en el que por estudio se realizó la búsqueda de la medida basal y la medida reportada al final del seguimiento de cada una de las variables y de cada estudio; después, se iba vaciando cada una de las variables encontradas con sus respectivas cantidades en otra tabla de Excel, llamada “outcomes de interés”, la cual se puede visualizar para su mejor comprensión en el *anexo 4.3* con la finalidad de ir sintetizando de lo general a lo particular, con esta tabla se dio respuesta a los objetivos secundarios; se incluyeron los tres estudios como filas, así mismo las variables de interés que pudieran ser comparables entre los estudios; como columnas, principalmente se encuentran señaladas las medidas tomadas en tiempo basal y las medidas tomadas al final del seguimiento de cada estudio, así como los grupos de placebo y con OCA señalados; en dos estudios (52, 53) y en algunas variables de estos estudios, reportaban media y error estándar, por lo que se hizo la conversión pertinente a media y desviación estándar, con la finalidad de homogeneizar los datos y sacar conclusiones contundentes.

Para cumplir con el objetivo general o primario, lo que se realizó fueron tablas de contingencia, en donde se señala la cantidad de pacientes con mejoría y sin mejoría para OCA y placebo; se muestra en el *anexo 4.2*.

Evaluación del sesgo en la publicación

Se toma en cuenta el concepto como: si hay o no ocultamiento de resultados obtenidos para todos los desenlaces en cada uno de los estudios incluidos.

- Los estudios sí reportan los resultados obtenidos para los desenlaces propios de cada uno, por lo que no hay sesgo de publicación.

Evaluación de la Certeza de la Evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó con la herramienta GRADEpro, el cual es un software hecho por el grupo Cochrane de Revisiones Sistemáticas.

A continuación, se menciona un poco el contexto de lo que consta la herramienta y la forma en como se fue llenando, sin embargo, en el anexo 5, se detalla la información completa de lo que consta cada ítem de la herramienta y la descripción específica dada por la colaboración de GRADE para comprender cada parte de la tabla de evidencia. La forma en como se llena la tabla de evidencia es colocando primeramente la pregunta de investigación; el software contiene un formato predeterminado, pero se llena fácilmente. Después la misma herramienta te va solicitando los datos para llenarla. Es una tabla con columnas predeterminadas, en las cuales te señala la información a llenar; las filas se componen de cada uno de los desenlaces que componen la revisión sistemática.

En la ventana del software se muestra la tabla, ligeramente dividida en dos partes, la primera se trata de la evaluación de certeza y la segunda es un resumen de los resultados; a su vez, cada una está dividida en otros apartados, a los cuales se les da una respuesta para completar la información que nos permitirá obtener un resultado de certeza de la evidencia, apoyando lo anterior de manera visual, se puede consultar el anexo 5.

La primera columna solicita el número de estudios, para el caso de esta revisión sistemática fueron 3. Después solicita el diseño de estudio, para los 3 incluidos, fueron ensayos clínicos aleatorizados; en cuanto a la columna de riesgo de sesgo se colocó el resultado obtenido en la herramienta ROB2, que fue un riesgo de sesgo no serio; cabe mencionar que para la mayoría de las columnas ya hay respuestas predeterminadas por el mismo software. En la columna de inconsistencia, se debe seleccionar una de las tres opciones, para el caso de esta revisión sistemática se eligió “no es serio”, ya que por “inconsistencia” la herramienta se refiere a si hubo alguna inconsistencia entre los resultados de los estudios, sólo si se considera

que si hubo una inconsistencia seria o muy grave se debe seleccionar la opción correspondiente y explicar tal debilidad.

Después se debe responder la columna de evidencia indirecta, la cual hace referencia a si la evidencia responde directamente a nuestra pregunta de investigación y si alguna evidencia indirecta es lo suficientemente grave para bajar la calidad de la evidencia. Para el caso de la presente revisión sistemática, la respuesta dada en este punto fue “serio”, aunque cabe mencionar que no en un nivel grave, ya que en uno de los estudios el objetivo principal es ver los efectos de OCA en HOMA-IR; sin embargo, si presenta como objetivo secundario, evaluar el efecto del fármaco en la esteatosis hepática, por tal razón, se decidió incluir ese estudio.

Posteriormente se encuentra la columna de imprecisión; en donde se debe dar respuesta a la precisión de los resultados obtenidos en los estudios y si se considera que hubo alguna imprecisión en los resultados lo suficientemente grave como para degradar la evidencia; para la presente revisión sistemática se consideró una respuesta de “no es serio”, debido a que los correspondientes autores de cada uno de los estudios específico la obtención de resultados, y el proceso de su metodología, con sus respectivas descripciones si es que hubo algún detalle; por lo tanto, se considera que los resultados reportados cuentan con la suficiente veracidad para ser tomados en cuenta.

Seguidamente se dio respuesta la segunda parte de la tabla, en la que se sintetiza el resumen de los resultados, como se mencionó anteriormente, también se divide; la primera columna de esta segunda parte consta en llenar el número de pacientes a los que se les dio el fármaco, y seguida se encuentra la columna para el número de pacientes que recibieron placebo, en este punto cabe mencionar que se tomó en cuenta la suma total de pacientes correspondientes a cada grupo de cada uno los estudios y también para el desenlace que se toma en cuenta.

A continuación, se debe llenar las columnas correspondientes al efecto, ya sea absoluto o relativo, dependiendo el caso.

Luego hay que dar contestación a la columna de certeza; claramente la de mayor relevancia, pues es la que finalmente nos dará el resultado de certeza de evidencia de la revisión sistemática y hasta qué punto se está seguro de que la estimación del efecto es correcta. En

esta celda de la tabla, el software da una respuesta predeterminada, dependiendo de las respuestas en las columnas anteriores, no es meramente manual. Hay 4 posibles resultados que puede arrojar, alto, moderado, bajo y muy bajo; alto corresponde a que es poco probable que más investigaciones cambien la confianza en la estimación del efecto. Y por ende muy bajo da lugar a que cualquier estimación del efecto es estrictamente incierta.

Por último, la última columna corresponde a la “importancia”; en este aspecto, la herramienta GRADE sugiere calificar en una escala de 9 a 1 puntos; la relevancia de dar una respuesta es analizar los resultados que realmente puedan considerarse al decidir los beneficios y desventajas de alguna intervención; que en lo particular de esta revisión sistemática, es concretar si realmente el uso del fármaco ácido obeticólico pueda ser considerado como un tratamiento con potencial suficiente para promover el bienestar en los pacientes que padecen EHGNA. Cabe mencionar que los puntajes 9,8 y 7 corresponden a “importancia crítica”, los puntajes 6,5 y 4 corresponden a “importante” y los puntajes 3,2,1 corresponden a “no importante”; se debe seleccionar algún puntaje para cada uno de los desenlaces de interés para esta revisión sistemática.

RESULTADOS

Se introdujeron los términos de búsqueda en cada una de las bibliotecas virtuales, en el resultado general en cada una se obtuvieron los siguientes resultados: PubMed se identificaron 12,588 estudios, en Cochrane Library fueron 634, en Embase fueron 529, en Lilacs Latinoamérica se identificaron 20, en Medline fueron 1,466 artículos y en Clinical Trials fueron 330, dando un total global de 15,567 artículos, a los cuales se les aplicó el filtro de Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), excluyéndose 13,003 artículos por diseño, quedando así un número de 2,564 ECA's; es importante mencionar que mientras se introducían las terminologías ya mencionadas anteriormente (las cuales están compuestas de los términos de búsqueda adecuados para la enfermedad y para el fármaco y que se muestran en el cuadro 1, de los anexos) se registraron los títulos de los resultados obtenidos en cada una de las bibliotecas, este registro se llevó a cabo en una tabla de Microsoft Excel, por título no relacionado se excluyeron 1,867 estudios, quedando un número de 697 artículos; para después aplicar el filtro de exclusión por duplicado, del cual se eliminaron 641 estudios, quedando 56 artículos para filtrar por resumen; de éstos se excluyeron 47 artículos por resumen no relacionado. De los 9 artículos que podrían ser potencialmente útiles para lectura de texto completo, se excluyeron 6 estudios (55-60), ya que se trataban de reportes de un análisis secundario de estudios primarios, de los cuales los autores son Younossi y cols., y el otro Neuschwander y cols. Finalmente son 3 ECA's los que se incluyeron en la realización de la Revisión Sistemática de este proyecto de investigación (51-53).

El diagrama PRISMA que resume lo anterior se encuentra en la sección de *anexos* de esta tesis, como *Figura 4: Diagrama PRISMA*.

En lo que concierne a las características de los estudios: los tres estudios que se incluyeron fueron ensayos clínicos aleatorizados doble ciego.

Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se presentan en la tabla 3; son tres estudios, de tipo ensayo clínico, como se mencionó anteriormente. Los tres estudios incluyen pacientes con diagnóstico de EHGNA, en alguno de los estadios, comprobado tanto por histología (estándar de oro), como otros signos clínicos que son sustanciales al momento de diagnosticar

a estos pacientes. Así mismo, los tres estudios cuentan con la intervención de placebo y dosis del fármaco OCA que van desde los 10 mg a los 50 mg.

Tabla 3: Características de los estudios incluidos.

<i>Autor (ref.), año, país</i>	<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparador</i>	<i>Resultado Primario</i>	<i>Resultado Secundario</i>	<i>Dosis diaria</i>	<i>Duración (tiempo)</i>	<i>Número de pacientes incluidos</i>
Mudaliar y cols. (51), 2013	EHGNA y DM2	Ácido Obeticólico	Placebo	Evaluar los cambios en la resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa	Función hepatocelular medida mediante los marcadores bioquímicos de la función hepática y metabólica	*25 mg *50 mg	6 semanas	64 pacientes
Neuschwander y cols. (52), 2016	EHNA	Ácido Obeticólico	Placebo	Mejoría histológica en la puntuación de EHGNA	Resolución de EHNA Resolución de fibrosis	*25 mg	72 semanas	283 pacientes
Younossi y cols. (53), 2019	EHNA	Ácido Obeticólico	Placebo	Evaluar el efecto del ácido obeticólico en comparación con placebo en la histología hepática	Evaluar el efecto del ácido obeticólico en comparación con placebo sobre la EHNA y fibrosis	*10 mg *25 mg	72 semanas	931 pacientes

Resultado de la Evaluación de riesgo de sesgo

En cuanto a la evaluación de riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión sistemática y que se llevó a cabo mediante la herramienta ROB2, de la cual se detalló a grandes rasgos anteriormente en qué consiste; el resultado obtenido fue: “Riesgo Bajo de Sesgo”; la cual se puede observar de manera gráfica en la figura 2, que se muestra en el anexo 3, como figura 2.

En la figura 3 (que se puede visualizar en el anexo 3), se puede observar el resultado obtenido por cada una de las dimensiones que componen el resultado global de riesgo de sesgo de la herramienta ROB2; los tres estudios incluidos en esta revisión sistemática obtienen un riesgo de sesgo bajo en la dimensión uno que evalúa el proceso de aleatorización, en cada uno de los artículos, se explica de forma específica como llevaron a cabo el proceso, dejando claro que se trata de cegamiento doble y que la aleatorización fue llevada a cabo con el uso de programas para captura de datos, obteniendo números al azar.

En cuanto a la dimensión dos que evalúa las desviaciones de las intervenciones previstas en los ECA's incluidos los autores especifican que todo el personal fue cegado a la intervención,

así como también a los pacientes, por lo que se contestó negativamente, ya que las preguntas iban dirigidas a si los participantes, incluidos el personal de salud conocían su tipo de intervención. También se cuestionó sobre si se utilizó un análisis apropiado para medir el efecto de la intervención; en la cual la respuesta fue si. Se arrojó para esta dimensión un resultado de bajo riesgo de sesgo.

Para la dimensión tres, el resultado obtenido fue bajo riesgo de sesgo, pues no hubo necesidad de ahondar profundamente para datos perdidos, además de que se escribió a los autores solicitando los datos completos de sus estudios y análisis, para corroborar cualquier situación, sin embargo, tampoco fue necesario, pues en cada uno de los estudios detallan si hubo pérdidas, razones y si afectaba a los resultados de manera grave.

En la dimensión cuatro, donde se mide la medición de resultados y se obtuvo también un riesgo de sesgo bajo; ya que los métodos utilizados se considera que fueron los adecuados para los desenlaces en cada uno de los estudios, además de que se detallaron anteriormente los cuestionamientos realizados y las respuestas.

En la dimensión cinco, se evalúa la selección de resultados informados; se obtuvo como resultado un riesgo de sesgo bajo, esto debido principalmente a que era poco probable que los resultados numéricos fueran seleccionados en base a resultados de múltiples medidas de resultado elegibles, o múltiples análisis elegibles de los datos.

Resultados de los estudios individuales

De manera puntual, en la tabla 4 se muestran los resultados para el desenlace principal, el cual recordemos que es evaluar si OCA promueve mejoría en pacientes con EHGNA en alguno de sus estadios y que haya sido comprobado por histología y/o alguno de los parámetros diagnósticos para esta enfermedad; se incluyó principalmente un análisis para evaluar la V de Cramer, con la finalidad de describir la magnitud de la asociación basada en tablas de contingencia, para responder a nuestra pregunta de investigación. Los resultados nos indican que el uso de OCA como tratamiento para pacientes con EHGNA aún muestran de una asociación moderada a débil, aunque esto puede ser debido a varias circunstancias, ya que, si podemos observar en la tabla, el estudio de Mudaliar y cols., es el que muestra una asociación débil ($\varphi=0.065$), además de un RR de 0.9 (IC=0.5-1.6). Sin embargo, también se puede observar que tanto en el estudio de Neuschwander y cols., como en el de Younossi y

cols., el grupo de OCA prácticamente dobla el tamaño de pacientes para quienes fue beneficioso el tratamiento con dicho fármaco.

Tabla 4. Resumen de resultados para el desenlace principal

	Tratamiento		Riesgo placebo	Riesgo OCA	RAR	RR (IC95%)	v de Cramer
	OCA	Placebo					
	<i>n=110</i>	<i>n=109</i>					
Neuschwander et al.	50/60	23/86	78,9	54,6	24,3	0,6 (0,5 - 0,8)	0,258
	<i>n=20</i>	<i>n=23</i>					
Mudaliar et al.	10/10	10/13	56,5	50	6,5	0,9 (0,5 - 1,6)	0,065
	<i>n=308</i>	<i>n=311</i>					
Younossi et al.	71/237	37/274	88,1	77	11,1	0,7 (0,6 - 0,8)	0,147

Se muestran las frecuencias de los sujetos con mejoría / sin mejoría para cada grupo experimental.

Con respecto a los resultados de los desenlaces secundarios, se resumen en la tabla 5; no obstante, se explican detalladamente a continuación:

En el estudio de Mudaliar y cols. (51), aunque el objetivo principal del estudio es demostrar la eficacia de OCA (dosis de 25 y 50 mg) en la sensibilidad a la insulina y homeostasis de la glucosa en sangre en pacientes con EHGNA y DM2, contra grupo placebo de pacientes con las mismas características; también se midió y evaluó la efectividad del fármaco en la Prueba ELF (por sus siglas en inglés: enhanced liver fibrosis test), enzimas hepáticas, peso corporal total y lípidos, como objetivos secundarios dentro del mismo estudio, el tiempo de seguimiento fue de 6 meses. Para fines de esta revisión sistemática se tomará en cuenta el grupo placebo y el grupo de OCA de 25 mg; esto con la finalidad de que los resultados entre los estudios puedan ser comparables de ser necesario. Se reporta para el desenlace secundario de ALT una media de 41 U/L para el grupo de OCA y una media de 37 U/L para el grupo placebo, los anteriores para la medición inicial. Como medición final del tratamiento se reportó una media de 31 U/L para el grupo de OCA y una media de 48 U/L para el grupo placebo; esto nos da una diferencia de medias de una disminución de 10 U/L para el grupo de OCA y un aumento de 11 U/L para el grupo placebo. Para el desenlace de la medición de

AST, el estudio reporta una medida inicial para el grupo de OCA una media de 32 U/L, de igual forma para el grupo placebo una media de 32 U/L; las medidas al final del tratamiento para el grupo de OCA una disminución de media de 30 U/L, mientras que para el grupo placebo una media de 36 U/L, lo cual nos da una diferencia de medias de 2 U/L para el grupo con OCA; para el grupo placebo un aumento de 11 U/L, lo que nos indica que el fármaco si tuvo impacto para la disminución de AST en sangre. En cuanto a la medición de triglicéridos de manera basal, se reportó para el grupo con OCA de 193 mg/dL; para el grupo placebo una media de 178 mg/dL; al finalizar el tratamiento se reporta para el grupo con OCA una media de 170 mg/dL, y una media de 178 mg/dL para el grupo placebo respectivamente; de modo que obtenemos una diferencia de medias de disminución de 23 mg/dL, demostrando que también presenta efectividad para la disminución de triglicéridos en sangre, ya que para el grupo placebo no hubo diferencia entre la medida basal y la final.

Para el desenlace de colesterol en sangre se reporta una media inicial de 163 mg/dL para el grupo con OCA; y una media de 166 mg/dL para el grupo placebo; al finalizar el tratamiento se reporta una media de 181 mg/dL para el grupo de 25 mg de OCA y para el grupo placebo una media de 174 mg/dL; para este desenlace de interés se concluye que no hay efectividad de disminución, al contrario, parece ser que en ambos grupos hubo un aumento de colesterol total en sangre. En cuanto al desenlace de peso se reporta la medida basal de los grupos, sin embargo, en el estudio publicado no se reporta en bruto la medida final por grupo, para permitir realizar una diferencia de medias. Los autores mencionan tal cual en sus resultados que si hubo una reducción de peso en el grupo OCA de 25 mg ($1.0\% \pm 1.6\%$; $p = 0.096$), en comparación con el grupo de 50 mg que fue el doble de peso ($1.9\% \pm 2.2\%$; $P = 0.008$), cabe mencionar que no mencionan datos obtenidos del grupo placebo en la medición final de este parámetro.

En el estudio FLINT (52), del autor Neuschwander y cols., la medida de resultado principal fue la mejora en la histología puntuada y definida por la puntuación de actividad de NAFLD por los menos 2 puntos, esto definido por los autores; aunque nosotros también tomamos en cuenta los cambios en esteatosis reportados, así como los resultados de los desenlaces secundarios de nuestro interés; para el desenlace de ALT en sangre se reporta una media inicial de 83 U/L en el grupo de OCA de 25 mg, para el grupo placebo la media inicial fue de 82 U/L; al finalizar las 72 semanas de tratamiento se reportó para el grupo OCA una media

de 45 U/L, y una media de 64 U/L para el grupo placebo respectivamente; con los datos anteriores se obtuvo una diferencia de medias de 38 U/L para el grupo de OCA y para el grupo placebo una diferencia de medias de 18 U/L, podemos concluir que aunque los dos grupos mostraron un cambio positivo, fue de mayor efecto en el grupo tratado con 25 mg de OCA. Para el desenlace de AST se reportó una media inicial de 64 U/L en el grupo de OCA, para el grupo placebo fue una media inicial de 58 U/L; al finalizar el tratamiento con 25 mg de OCA a las 72 semanas, se obtuvo una media de 37 U/L para el grupo de OCA, y para el grupo placebo se obtuvo una media de 48 U/L; en consecuencia, se obtuvo una diferencia de medias de disminución de 27 U/L para el grupo con OCA, y para el grupo placebo una diferencia de medias de 10 U/L; de manera que para este desenlace se concluye que hay un efecto positivo mayor para el grupo al que se le administró el fármaco en comparación con el grupo placebo. En cuanto al desenlace en el que se mide triglicéridos para este estudio, se reporta una media inicial de 194.69 mg/dL para el grupo con OCA, para el grupo placebo fue una media inicial de 176.99 mg/dL; al finalizar el tratamiento se reportó para el grupo con OCA una media de 175.22 mg/dL y una media de 169.91 mg/dL para el grupo placebo respectivamente; se puede observar una disminución de 19.47 mg/dL en el grupo de OCA, lo cual nos indica que el fármaco es efectivo para la disminución de triglicéridos en sangre; también se vio una diferencia de medias en el grupo placebo de 10, aunque no de gran magnitud comparado con el grupo del fármaco. Para el desenlace de colesterol total en el grupo de OCA se reportó de forma inicial una media de 189.19 mg/dL, y una media de 185.33 mg/dL para el grupo placebo; al finalizar las 72 semanas del tratamiento se obtuvo una media de 195.37 mg/dL para el grupo con OCA, mientras que para el grupo placebo se reportó una media final de 177.99 mg/dL; lo que nos indica una diferencia de medias de -6.28 mg/dL para el grupo con OCA, y para el grupo placebo una diferencia de 7.34 mg/dL, lo que nos indica que el fármaco no causó efecto positivo en la disminución de colesterol en sangre. Referente al desenlace de peso corporal, en este estudio se reporta una media inicial de 100 kg para el grupo con 25 mg de OCA, y una media final 100 kg, mientras que para el grupo placebo se reporta una media inicial de 96 kg; como podemos darnos cuenta no hubo cambios significativos, de manera que se concluye que para este parámetro no hubo efecto positivo del uso del fármaco.

En lo que concierne al estudio REGENERATE de Younossi y cols. (53), para el grupo de 25 mg de OCA se obtuvo una media inicial de 80.2 U/L y para el grupo placebo una media inicial de 79.6 U/L, ambos valores para el desenlace de medición de ALT en sangre; así pues se reporta una media final de 44.2 U/L y de 64 U/L para grupo con OCA y grupo placebo, correspondientemente; en razón de lo cual se reporta una diferencia de medias de disminución de 36 U/L para el grupo con OCA y de 15.6 U/L para el grupo placebo; se concluye que hay un efecto positivo mayor para el grupo tratado con el fármaco en contraste con el grupo placebo, de hecho el doble. Referente a la medición de AST se reporta una media inicial de 57 U/L para el grupo de OCA y para el grupo placebo una media inicial de 58.9 U/L; los resultados al final del estudio para el grupo tratado con OCA fue una media de 36.6 U/L y una diferencia de medias de disminución de 20.4 U/L; mientras que para el grupo placebo su media al finalizar el tratamiento fue de 49.1 U/L y una diferencia de medias de 9.8 U/L; claramente hay un mayor efecto positivo en el grupo tratado con 25 mg de OCA, a diferencia del cambio reportado en el grupo placebo. Con relación a la medición de triglicéridos, la media inicial fue de 181.7 mg/dL y de 178.7 mg/dL para el grupo con OCA y el grupo placebo respectivamente; las medias reportadas al finalizar el tratamiento fueron la mismas, por ende, se concluye que el fármaco no genera ningún impacto positivo o negativo para el cambio en triglicéridos. En el parámetro de colesterol la media inicial fue de 183.5 mg/dL y de 184.5 mg/dL para el grupo con OCA y grupo placebo correspondientemente; para este desenlace tampoco hubo cambios significativos, se concluye que el fármaco no es efectivo para la disminución de colesterol en sangre para los grupos de estudio. En este estudio si reportan datos de glucosa en sangre, sin embargo, no hubo cambio respecto a la media inicial y la media al finalizar el tiempo de tratamiento para ninguno de los grupos; así pues, se concluye que el fármaco no es efectivo para la disminución de glucosa en sangre. En lo que concierne al peso corporal total, la media inicial para el grupo con OCA fue de 95.4 kg y al finalizar el tratamiento fue de 93.2 kg; para el grupo placebo se reporto una media inicial de 95.3 kg y una media final de 94.6 kg, obteniéndose así una diferencia de medias de 0.7 kg, no significativo en contraste con la diferencia de medias de una disminución de 2.2 kg en el grupo con 25 mg de OCA, por lo que para este desenlace si se presenta una efectividad mínima del fármaco en los pacientes.

En la tabla 5 se sintetiza lo anteriormente señalado y se incluye el cálculo de la diferencia tipificada “d de Cohen” en donde de manera puntual se puede visualizar que en el estudio de Mudaliar y cols., existe un tamaño del efecto del OCA significativo en el parámetro de colesterol (d= 0.719), en contraste con el estudio de Neuschwander y cols., en el que los desenlaces de ALT (d=0.776) y AST (0.706) obtuvieron mayor efecto por parte del fármaco; al igual que en el estudio de Younossi y cols., en los que ALT y AST obtuvieron una d de Cohen de 0.602 y 0.547 respectivamente, indicando que el efecto del OCA fue medianamente.

Tabla 5. Resumen de los resultados individuales para los desenlaces secundarios				
	Tratamiento			
	OCA post	OCA pre	Diferencia de medias	d de Cohen
Mudaliar et al.	n=20	n=23		
<i>ALT (U/L)</i>	31 ± 27	41 ± 40	-10	0,304
<i>AST (U/L)</i>	30 ± 22	32 ± 21	-2	0,097
<i>Trigliceridos (mg/dL)</i>	170 ± 81	193 ± 96	-23	0,269
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	181 ± 26	163 ± 26	18	0,719
Neuschwander et al.	n=126	n=131		
<i>ALT (U/L)</i>	45 ± 47	83 ± 49	-38	0,776
<i>AST (U/L)</i>	37 ± 37	64 ± 38	-27	0,706
<i>Trigliceridos (mg/dL)</i>	175 ± 112	195 ± 133	-19	0,155
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	195 ± 41	189 ± 46	6	0,138
<i>Peso corporal (kg)</i>	100 ± 23	96 ± 18	4	0,195
Younossi et al.	n=308	n=311		
<i>ALT (U/L)</i>	44 ± 63	80 ± 56	-36	0,603
<i>AST (U/L)</i>	37 ± 40	57 ± 34	-20	0,547
<i>Trigliceridos (mg/dL)</i>	182 ± 132	182 ± 132	3	0,023
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	184 ± 45	184 ± 45	-1	0,022
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	120 ± 40	120 ± 40	0	0,010
<i>Peso corporal (kg)</i>	93 ± 5	95 ± 20	-2	0,154
<i>Se muestra la media ± desviación estándar. La diferencia de medias se determinó restando los valores del grupo OCA pre al grupo OCA post.</i>				

Resultados de efectos adversos

Por último, mostramos, en la tabla 6, los efectos adversos que se presentaron en los estudios; se sumaron los resultados de los estudios individuales, tomando en cuenta el grupo de dosificación y los grupos placebos, para así contar con un panorama general de todos ellos. En los tres estudios incluidos, el efecto adverso más reportado fue prurito (45% de los pacientes tratados con 25 mg de OCA); aumento de colesterol LDL en sangre (14% de los pacientes tratados con 25 mg de OCA); y náuseas (11.59% de los pacientes tratados con 25 mg).

Tabla 6. Resultados de los efectos adversos reportados.

Efectos adversos reportados	Placebo n= 730	OCA 10 mg n=653	OCA 25 mg n=819	OCA 50 mg n=21
Prurito	134 (18.3%)	183 (28%)	369 (45%)	1 (4.76%)
Nauseas	89 (12.19%)	72 (11%)	95 (11.59%)	0
Constipación	37 (5%)	65 (10%)	75 (9.15%)	0
Dolor abdominal	69 (9.4%)	66 (10%)	74 (9.03%)	0
Diarrea	93 (12.7%)	44 (7%)	61 (7.44%)	0
Dolor abdominal superior	35 (4.7%)	46 (7%)	45 (5.49%)	0
Vómito	45 (6.16%)	34 (5%)	56 (6.83%)	0
Distención abdominal	23 (3%)	31 (5%)	31 (3.78%)	0
Infección tracto urinario	52 (7.12%)	54 (8%)	64 (7.8%)	0
Infección vías respiratorias altas	46 (6.3%)	47 (7%)	54 (6.59%)	1 (4.7%)
Nasofaringitis	43 (5.8%)	34 (5%)	45 (5.49%)	0
Bronquitis	28 (3.8%)	34 (5%)	35 (4.27%)	0
Sinusitis	35 (4.7%)	36 (6%)	30 (3.66%)	0
Colesterol LDL incrementado	47	109 (17%)	115 (14%)	0
Colesterol total incrementado	12	30 (5%)	38 (4.6%)	0
Artralgia	55	50 (8%)	50 (6.1%)	0
Dolor de espalda	50	56 (9%)	40 (4.88%)	0
Cefalea	6 (0.82%)	0	3 (0.41%)	3 (14.28%)

Neuralgia	2 (0.27%)	0	3 (0.36%)	0
Litiasis renal	2 (0.27%)	0	6 (0.73%)	0
Dolor dental	1 (0.13%)	0	4 (0.48%)	0
Dispepsia	1 (0.13%)	0	3 (0.36%)	0
Pancreatitis	2 (0.27%)	0	1 (0.12%)	0
Pirexia	2 (0.27%)	0	0	0

Se muestran los datos en n (numero de pacientes que presentan el efecto) y enseguida (% correspondiente al total del grupo que presenta tal efecto).

Certeza de la evidencia

Los resultados completos para los desenlaces tanto primario, como secundarios se pueden visualizar en la tabla 7: evaluación GRADE, que se presenta en el anexo 5. Respecto a la calificación obtenida para la certeza de la evidencia, para cada estudio dio un resultado de *certeza alta*, a excepción del desenlace principal, que nos arrojó un resultado de “certeza moderada”, esto por el hecho de que se le bajo un punto, debido a que, como se señaló anteriormente, uno de los estudios tiene como objetivo principal medir el efecto del OCA en los niveles de HOMA-IR, sin embargo el estudio si presenta como objetivo secundario, el efecto del fármaco en la disminución de esteatosis en pacientes con EGHNA; no olvidemos que la certeza de la evidencia refleja hasta qué punto estamos seguros de que una estimación del efecto es correcta. Y en cuanto a la calificación de la importancia del resultado, para el objetivo general (disminución de esteatosis) tiene un 8, que corresponde a una importancia crítica, se considera así y no 9, ya que se consideran de importancia crítica 7,8 y 9, sin embargo el resultado no es tan crítico que implique la muerte de los pacientes si no se administra el fármaco, pero si es relevante o crítica su importancia ya que la administración de OCA, podría contribuir a un mejoramiento de la enfermedad en los pacientes que la presentan.

Para los objetivos/desenlaces secundarios, se obtuvo también una certeza de la evidencia alta, y una calificación de la importancia de resultado de 7, que corresponde a importancia crítica, ya que en todos los desenlaces hay una variación a favor de OCA, indicando así mismo una disminución de los valores en sangre medidos al finalizar el seguimiento, en comparación con los valores basales. Se eligió el 7 porque para el equipo multidisciplinario clínico que acompañan a los pacientes con esta patología es relevante saber los beneficios que podrían obtener con el uso de este fármaco.

DISCUSIÓN

Aunque aún en la Guía por la AASLD (por sus siglas en inglés: American Association for the Study of Liver Diseases) continua promoviendo cambios en el estilo de vida y alimentación, principalmente, la realidad también es que la EHGNA está presente en nuestras vidas y no sólo de una forma crónica, la población crece rápido y a su vez coexisten más enfermedades de tipo metabólico que promueven que la humanidad se vea bastante perjudicada en el ámbito de la salud, sabemos que las estrategias en las políticas de salud de las instituciones gubernamentales requieren de constante actualización y también de mejoras persistentes, pues los gastos en salud se elevan cada vez más, dado que personas que padecen alguna enfermedad crónica avanza a estadios finalizales y requieren de mayores cuidados, además de hospitalizaciones continuas, afectando también la calidad de vida del propio paciente y sus círculos cercanos.

En consecuencia, los expertos en EHGNA a nivel mundial están en busca de un coadyuvante para promover que el tratamiento multidisciplinario para las personas que padecen esta patología sea exitoso y de ser posible que revierta los daños en los hepatocitos. En esta revisión sistemática se incluyeron tres ensayos clínicos (51-53), con la finalidad de evaluar y verificar que, primeramente el Ácido Obeticólico (OCA), por si mismo si tenga un efecto positivo en la EHGNA y alguno de sus estadios graves como EHNA y/o fibrosis; se decidió no incluir otros ECA que combinaran OCA con algún otro fármaco, para evitar un sesgo de efectividad del fármaco en si mismo; cabe mencionar que existen otras revisiones sistemáticas que evalúan a OCA en conjunto con otros fármacos y su efectividad para pacientes con EHGNA. Tenemos por ejemplo el estudio publicado por Jalili y cols. (2020) (61) en el que incluyeron en su búsqueda a 36 fármacos y entre ellos el uso de probióticos y el uso de vitamina E, el OCA y su análogo el Ursodiol (ursodeoxycholic acid); los autores concluyen que de los 84 estudios incluidos en total, 14 estudios se incluyeron en un meta-análisis en el que el punto final midiera el efecto de los fármacos específicamente en la esteatosis hepática, se comprobó que la intervención con omega 3 dio un mejor resultado (P score = 0.979) en contraste con el uso de OCA (P score = 0.523) y la vitamina E (P score = 0.672). Para evaluar el puntaje de actividad de NAFLD incluyeron 15 estudios en un meta-análisis y concluyen que con el uso de la betaína se obtuvo un mejor resultado de eficacia para el cambio en el puntaje de actividad de NAFLD (efecto de 0.80 en el forest plot). Está

también el estudio publicado por Guirguis y cols. (2021) (62), en el que incluyen 11 estudios, sin embargo, ellos hacen comparación de la efectividad de OCA, elafibranor, cenicriviroc, Aramchol y resmetirom; cabe mencionar que en tal estudio no se alcanzó el criterio de valoración primario predefinido de resolución de EHNA y la tasa de respuesta fue del 19.2%. Otro estudio relacionado fue el de Sawangjit y cols. (2016) (63), en el que mencionan efectos directos de pentoxifilina, OCA, tiazolidinedionas y vitamina E, pues estos fueron estadísticamente significativos en la mejora de puntuación de NAS en comparación con placebo, con RR de 2.70 (1.21, 6.03), 2.19 (1.42, 3.28), 1.56 (1.08, 2.26) y 2.24 (1.52, 3.31), respectivamente.

De los tres ensayos clínicos que se incluyeron en esta revisión, la limitante sustancial en uno de ellos es el tamaño de la muestra, en contraste con los otros dos, que incluyen una muestra significativa, lo cual explicaría la razón de tan bajo resultado en la efectividad del fármaco para EHGNA.

La principal limitante en nuestra revisión sistemática es la inclusión de pocos estudios clínicos que comprueben la efectividad del OCA, no obstante, es importante tener en mente que las propuestas farmacológicas continúan estudiándose y es posible que en un futuro no lejano se pueda incluir el fármaco de manera conjunta con otros, para así promover un mejoramiento óptimo en pacientes que padecen EHGNA.

Conclusiones

La mayoría de los tratamientos farmacológicos utilizados hoy en día, van principalmente dirigidos a pacientes que padecen EHGNA en su estadio avanzado, además de que son limitados. Debido a la evolución propia de la enfermedad, hay que tener presente que seguro será necesario tomar en cuenta más de un fármaco para los pacientes, pues una de las causas con mayor mortalidad es su relación con enfermedades cardiovasculares, por lo que un tratamiento integral será casi indispensable tanto como multidisciplinario. Contar con más opciones de tratamiento en un futuro puede ser clave para lograr una mayor tasa de éxito en el tratamiento de estos pacientes y así mismo en las estrategias aplicadas por las políticas de salud.

Referencias Bibliográficas

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
2. Martín Domínguez V, Casas RG, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev esp enferm dig.* 2013;105:409-20.
3. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S104-12.
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S47-64.
5. Ábel T, Lengyel G. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. 1 ed. Sharjah: Bentham ebooks; 2017. 178 p.
6. Schneider AL, Lazo M, Selvin E, Clark JM. Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U.S. population. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(1):292-9.
7. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Annals of Hepatology.* 2014;13(2):166-78.
8. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5.
9. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015;63(5):1229-37.
10. Rivera JA, Barquera S, González-Cossío T, Olaiz G, Sepúlveda J. Nutrition Transition in Mexico and in Other Latin American Countries. *Nutrition Reviews.* 2004;62(7):149-57.
11. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-46.
12. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004;40(1):185-94.
13. Mari M, Caballero F, Colell A, Morales A, Caballeria J, Fernandez A, et al. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab.* 2006;4(3):185-98.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.

15. Pérez Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Non-alcoholic steatohepatitis: physiopathological, clinical and therapeutic implications. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2004;96(9):628-48.
16. Macías-Rodríguez RU, Torre A. Fisiopatología de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Un enfoque especial en la resistencia a la insulina. *Revista de Investigación Clínica*. 2009;61(2):161-72.
17. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):360-9.
18. Chen LZ, Xin YN, Geng N, Jiang M, Zhang DD, Xuan SY. PNPLA3 I148M variant in nonalcoholic fatty liver disease: demographic and ethnic characteristics and the role of the variant in nonalcoholic fatty liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):794-802.
19. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF, Consortium G, Consortium MI, et al. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*. 2010;52(3):904-12.
20. CENETEC. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de Enfermedad Hepática Grasa no alcohólica del adulto. Guía de referencia rápida. 2014.
21. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2008;32:58-67.
22. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28 Suppl 4:64-70.
23. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080-6.
24. Brunt EM, Janney C, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(9):2467-74.
25. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
26. Matteoni CA, Younossi Z, Gramlich T, BOPARAI N, YAO CHANG LIU, MCCULLOUGH AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
27. Meroni M, Longo M, Rustichelli A, Dongiovanni P. Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomium. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
28. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(9):1480-7.
29. Abellan Aleman J, Zafrilla Rentero MP, Montoro-Garcia S, Mulero J, Perez Garrido A, Leal M, et al. Adherence to the "Mediterranean Diet" in Spain and Its Relationship with Cardiovascular Risk (DIMERICA Study). *Nutrients*. 2016;8(11).

30. Godos J, Federico A, Dallio M, Scazzina F. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(1):18-27.
31. Plaz Torres MC, Aghemo A, Lleo A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, et al. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients*. 2019;11(12).
32. Abete I, Parra D, Martinez JA. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clin Nutr*. 2008;27(4):545-51.
33. Coronel M E, Coronel C M. Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA). *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(1):58-65.
34. Aller R, Fernandez-Rodriguez C, Lo Iacono O, Banares R, Abad J, Carrion JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(5):328-49.
35. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33(2):186-90.
36. Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):471-83.
37. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361-73.
38. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
39. NICE. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. NICE guideline. 2016.
40. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
41. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362-76.
42. De Magalhaes Filho CD, Downes M, Evans RM. Farnesoid X Receptor an Emerging Target to Combat Obesity. *Dig Dis*. 2017;35(3):185-90.
43. Liu X, Green RM. Beyond Farnesoid X receptor to target new therapies for NAFLD. *Hepatology*. 2017;66(6):1724-6.
44. Zhang L, Xie C, Nichols RG, Chan SH, Jiang C, Hao R, et al. Farnesoid X Receptor Signaling Shapes the Gut Microbiota and Controls Hepatic Lipid Metabolism. *mSystems*. 2016;1(5).

45. Akinrotimi O, Riessen R, VanDuyne P, Park JE, Lee YK, Wong LJ, et al. Small heterodimer partner deletion prevents hepatic steatosis and when combined with farnesoid X receptor loss protects against type 2 diabetes in mice. *Hepatology*. 2017;66(6):1854-65.
46. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, Tsyryuk O, Kobylak N. Obeticholic Acid: A New Era in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4).
47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
48. Singh S. How to Conduct and Interpret Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(5):e93.
49. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 2021;74(9):790-9.
50. Iberoamericano CC. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. 5.1.0. ed: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. 639 p.
51. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574-82 e1.
52. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
53. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184-96.
54. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019.
55. Hameed B, Terrault NA, Gill RM, Loomba R, Chalasani N, Hoofnagle JH, et al. Clinical and metabolic effects associated with weight changes and obeticholic acid in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):645-56.
56. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Terrault N, Chalasani NP, Abdelmalek MF, et al. Factors Associated With Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(1):88-95 e5.
57. Malnick S, Mildiner S, Neuman MG. Obeticholic acid for treatment of NAFLD—A drug in search of a disease. *GastroHep*. 2020;2(3):133-7.

58. Pockros PJ, Fuchs M, Freilich B, Schiff E, Kohli A, Lawitz EJ, et al. CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int.* 2019;39(11):2082-93.
59. Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R, Rinella M, Harrison S, Anstee QM, et al. REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Contemp Clin Trials.* 2019;84:105803.
60. Siddiqui MS, Van Natta ML, Connelly MA, Vuppalanchi R, Neuschwander-Tetri BA, Tonascia J, et al. Impact of obeticholic acid on the lipoprotein profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2020;72(1):25-33.
61. Jalili R, Somi MH, Hosseinifard H, Salehnia F, Ghojazadeh M, Makhdami N, et al. The Evaluation of Effective Drugs for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(4):542-55.
62. Guirguis E, Grace Y, Bolson A, DellaVecchia MJ, Ruble M. Emerging therapies for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review. *Pharmacotherapy.* 2021;41(3):315-28.
63. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkestian A, Kowdley KV, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32):e4529.

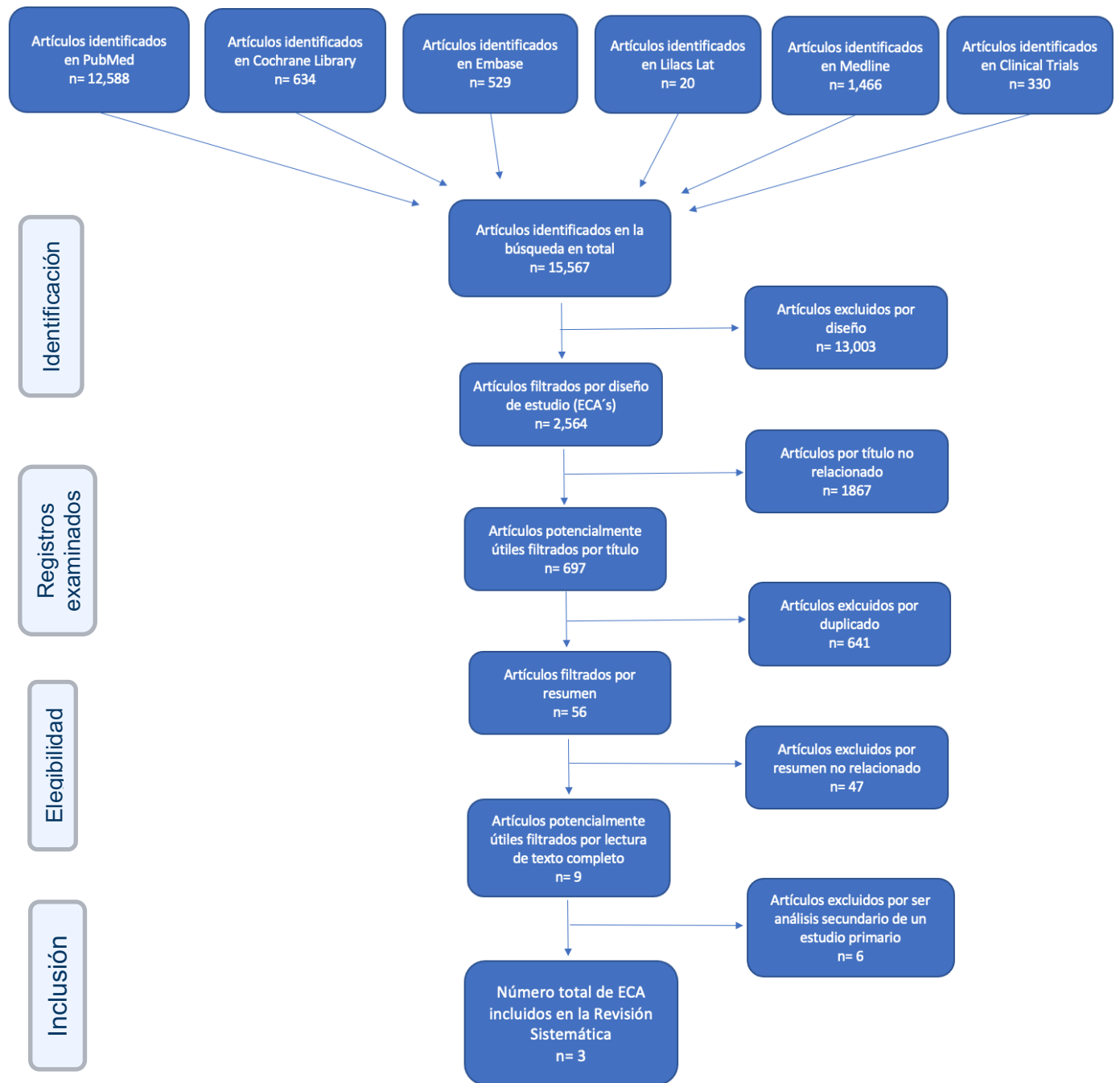
ANEXOS

Anexo 1	
Cuadro 1: significado de las terminologías	
<i>No. De Terminología</i>	<i>Combinación de palabras</i>
Terminología 1	[NAFLD] AND [OCA]
Terminología 2	[NAFLD] AND [Obeticholic Acid]
Terminología 3	[NAFLD] AND [6ECDCA]
Terminología 4	[NAFLD] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]
Terminología 5	[NAFLD] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 6	[NAFLD] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 7	[NAFLD] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]
Terminología 8	[NAFLD] AND [6alpha-ethyl-3alpha,7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 9	[NAFLD] AND [ocaliva]
Terminología 10	[NAFLD] AND [INT747]
Terminología 11	[NAFLD] AND [DSP1747]
Terminología 12	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [OCA]
Terminología 13	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [obeticholic acid]
Terminología 14	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [6ECDCA]
Terminología 15	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]
Terminología 16	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 17	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 18	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]
Terminología 19	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [6alpha-ethyl-3alpha,7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 20	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [ocaliva]
Terminología 21	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [INT747]
Terminología 22	[Nonalcoholic fatty liver disease] AND [DSP1747]
Terminología 23	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [OCA]
Terminología 24	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [obeticholic acid]
Terminología 25	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [6ECDCA]
Terminología 26	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]

Terminología 27	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 28	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 29	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]
Terminología 30	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [6alpha-ethyl-3alpha,7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 31	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [Ocaliva]
Terminología 32	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [INT747]
Terminología 33	[Fatty Liver, nonalcoholic] AND [DSP1747]
Terminología 34	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [OCA]
Terminología 35	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [obeticholic acid]
Terminología 36	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [6ECDCA].
Terminología 37	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]
Terminología 38	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 39	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 40	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]
Terminología 41	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [6alpha-ethyl-3alpha,7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 42	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [ocaliva]
Terminología 43	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [INT747]
Terminología 44	[Liver, nonalcoholic fatty] AND [DSP1747]
Terminología 45	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [OCA]
Terminología 46	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [Obeticholic acid]
Terminología 47	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [6ECDCA]
Terminología 48	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]
Terminología 49	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 50	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 51	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]

Terminología 52	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [6alpha-ethyl-3alpha,7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 53	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [Ocaliva]
Terminología 54	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [INT747]
Terminología 55	[Nonalcoholic Fatty Liver] AND [DSP1747]
Terminología 56	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [OCA]
Terminología 57	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [Obeticholic acid]
Terminología 58	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [6ECDCA]
Terminología 59	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]
Terminología 60	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 61	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 62	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]
Terminología 63	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [6alpha-ethyl-3alpha, 7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 64	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [Ocaliva]
Terminología 65	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [INT747]
Terminología 66	[Nonalcoholic Steatohepatitis] AND [DSP1747]
Terminología 67	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [OCA]
Terminología 68	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [Obeticholic acid]
Terminología 69	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [6ECDCA]
Terminología 70	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid]
Terminología 71	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [6-ethylchenodeoxycholic acid]
Terminología 72	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid]
Terminología 73	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [cholan-24-oic acid, 6-ethyl-3,7-dihydroxy (3alpha, 5beta, 6alpha, 7alpha)]
Terminología 74	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [6alpha-ethyl-3alpha, 7alpha-dihydroxy-5beta-cholan-24-oic acid]
Terminología 75	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [Ocaliva]
Terminología 76	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [INT747]
Terminología 77	[Steatohepatitis, Nonalcoholic] AND [DSP1747]

Anexo 2: Figura 4. Diagrama PRISMA



Anexo 3: Herramienta ROB2, para evaluación de riesgo de sesgo

RoB 2 assessment for individual randomized, parallel group trials

Assessment ID: St02 | Assessor: Dr. Melend | 21/7/27 12.47

Study ID: Neuschwander | Ref. or label: []

Experimental: Acido Obeticolico | Comparator: Placebo

Specify which outcome: Disminucion de esteatosis o fibrosis | Specify the numerical result: []

Is the review team's aim for this result to assess...? | Weight for analysis: 1

If the aim is to assess the effect of adhering to intervention... (select one at least)

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s)
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)

Domain 1 | Domain 2 | Domain 3 | Domain 4 | Domain 5 | Overall bias

Randomisation process

Signalling	Respos	Description
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	

Risk of bias judgement

Algorithm result: Low | Assessor's judgement: Low

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process? Favours experimental

Buttons: Guidance (Internet access), CLOSE, SAVE

RoB 2 assessment for individual randomized, parallel group trials

Assessment ID: St02 | Assessor: Dr. Melend | 2021/07/27

Study ID: Neuschwander | Ref. or label: []

Experimental: Acido Obeticolico | Comparator: Placebo

Specify which outcome: Disminucion de esteatosis o fibrosis | Specify the numerical result: []

Is the review team's aim for this result to assess...? | Weight for analysis: 1

If the aim is to assess the effect of adhering to intervention... (select one at least)

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s)
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)

Domain 1 | Domain 2 | Domain 3 | Domain 4 | Domain 5 | Overall bias

Overall bias

Randomisation process: L | Deviations from the intended: L | Missing outcomes: L | Measurement of the outcome: L | Selection of reported results: L

Risk of bias judgement

Algorithm result: Low | Assessor's judgement: Low

Optional: What is the overall predicted direction of bias arising from this outcome?

Cada uno de los ensayos clinicos aleatorizados incluidos, fueron evaluados de manera adecuada en cada dominio para asi obtener la calificacion final del riesgo de sesgo de los estudios.

Buttons: Guidance (Internet access), CLOSE, SAVE

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)						
Total number of study = 3						
Low risk	100	100	100	100	100	100
Some concerns	0	0	0	0	0	0
High risk	0	0	0	0	0	0
Adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)						

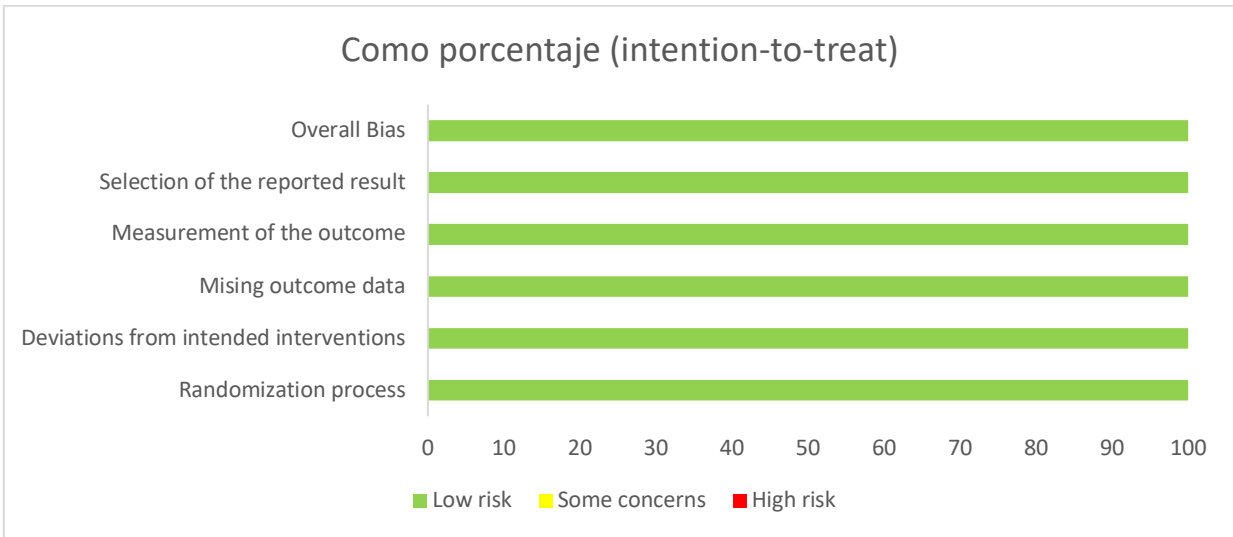


Figura 2. Resultados de Evaluación de Riesgo de Sesgo parte I; visto como porcentaje. (Se usaron los datos del grupo de intención a tratar).

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	S102	Neuschwander	Acido Obeticoico	Placebo	Disminucion de esteatosis o fibrosis	1	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
	S101	Mudaliar	Acido Obeticoico	Placebo	Disminucion de esteatosis	1	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
	S103	Younossi	Acido Obeticoico	Placebo	Disminucion Esteatosis	1	+	+	+	+	+	+	-	High risk
													D1	Randomisation process
													D2	Deviations from the intended interventions
													D3	Missing outcome data
													D4	Measurement of the outcome
													D5	Selection of the reported result

Figura 3. Resultados de Evaluación de Riesgo de Sesgo, parte II; visto por dimensión que compone el resultado global.

Detalle del uso de la herramienta para "Evaluación de Riesgo de Sesgo".

Como se mencionó anteriormente, fue usada la herramienta ROB2, realizada por el equipo Cochrane, la cual corresponde a la evaluación de riesgo de sesgo específicamente para ensayos clínicos aleatorizados.

Esta herramienta está estructurada en 5 dominios, a través de los cuales se puede determinar el sesgo en el resultado que se obtiene. Los dominios cubren todos los tipos de sesgos que puedan afectar a los resultados de los ECA, cada uno es obligatorio de responder y no se deben agregar más dominios. Los 5 dominios son los siguientes:

1) Sesgo que surge del proceso de aleatorización

Este consiste en que si se logra con éxito, la aleatorización evita la influencia de factores de pronóstico conocidos o desconocidos (factores que predicen el resultado, como la gravedad de la enfermedad o la presencia de comorbilidades) en la asignación del grupo de intervención. Esto significa que, en promedio, los grupos de intervención tienen el mismo pronóstico antes del inicio de la intervención.

2) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas

Este dominio se relaciona con los sesgos que surgen cuando hay desviaciones de las intervenciones previstas. Dichas desviaciones podrían ser la administración de intervenciones adicionales que no concuerdan con el protocolo del ensayo, la imposibilidad de implementar las intervenciones del protocolo según lo previsto o el incumplimiento de los participantes del ensayo con su intervención asignada. Las intervenciones previstas deben especificarse completamente en el protocolo del ensayo, aunque a menudo esto no se hace, en particular cuando se pretende que las intervenciones cambien o evolucionen en respuesta a la salud o los eventos experimentados por los participantes del ensayo. Por ejemplo: que en un ensayo de un nuevo fármaco para controlar los síntomas de cierta enfermedad reumatoide, los participantes que experimenten toxicidades graves deben recibir atención adicional y / o cambiar a un fármaco alternativo.

3) Sesgo debido a datos de resultado faltantes

Este dominio aborda el riesgo de sesgo debido a los datos de resultado faltantes, incluidos los sesgos introducidos por los procedimientos utilizados para imputar o explicar de otro modo los datos de resultado faltantes. La falta de mediciones del resultado, por ejemplo, debido a abandonos durante el estudio, puede provocar un sesgo en la estimación del efecto de la intervención. Los autores recomiendan que las evaluaciones del riesgo de sesgo debido

a datos de resultado faltantes deben basarse en los problemas abordados en las preguntas de señalización para este dominio, y no en la forma en que los investigadores del ensayo describieron el análisis. Las circunstancias en las que los datos de resultado que faltan dan lugar a sesgos son similares independientemente del efecto del interés, por lo que hay un solo conjunto de preguntas de señalización para este dominio. Existe una tradición de considerar una proporción de menos del 5% de datos de resultados faltantes como "pequeños" (con las correspondientes implicaciones para el riesgo de sesgo) y más del 20% como "grandes". Sin embargo, el impacto potencial de los datos faltantes sobre los efectos estimados de la intervención depende de la proporción de participantes con datos faltantes, el tipo de resultado y (para el resultado dicotómico) el riesgo del evento.

4) Sesgo en la medición del resultado

Los errores en la medición de las variables de resultado de los participantes surgen cuando los valores medidos no son iguales a los valores verdaderos o subyacentes. Tales errores pueden sesgar las estimaciones del efecto de la intervención de un ensayo aleatorio. Estos errores a menudo se denominan error de medición (para resultados continuos), clasificación errónea (para resultados dicotómicos o categóricos) o verificación insuficiente/excesiva (para eventos). Los errores de medición pueden ser diferenciales o no diferenciales en relación con la asignación de la intervención.

- Los errores de medición diferencial están relacionados con la asignación de la intervención. Dichos errores son sistemáticamente diferentes entre los grupos de intervención experimental y de comparación, y son menos probables cuando los evaluadores de resultado están cegados a la asignación de la intervención.
- Los errores de medición no diferencial no están relacionados con la asignación de la intervención.

Este dominio se relaciona principalmente con errores diferenciales.

5) Sesgo en la selección del resultado informado.

Este dominio aborda el sesgo que surge porque el resultado informado se selecciona (en función de su dirección, magnitud o significación estadística) de entre múltiples estimaciones del efecto de la intervención que fueron calculadas por los investigadores del ensayo. A esto

lo llamamos sesgo en la selección del resultado informado. La consideración del riesgo de sesgo requiere una distinción entre:

- Un dominio de resultados. Este es un estado o criterio de valoración de interés, independientemente de cómo se mida (por ejemplo, la gravedad de la depresión);
- Una medición de resultados. Ésta es una forma específica en la que se mide un dominio de resultado (por ejemplo, medición de la depresión mediante la escala de calificación de Hamilton 6 semanas después de comenzar la intervención); y
- Un análisis de resultados. Este es un resultado específico obtenido al analizar una o más medidas de resultado (por ejemplo, la diferencia en el cambio medio en las puntuaciones de la escala de calificación de Hamilton desde el inicio hasta las 6 semanas entre los grupos experimental y comparador).

Este dominio no aborda el sesgo debido a la falta de notificación selectiva (o notificación incompleta) de los dominios de resultado que fueron medidos y analizados por los investigadores del ensayo. Por ejemplo, los autores de los ensayos pueden registrar las muertes de los participantes del ensayo, pero los informes del ensayo pueden no contener datos de mortalidad o indicar solo que la estimación del efecto de la intervención para la mortalidad no fue estadísticamente significativa. Tal sesgo pone en riesgo el resultado de una síntesis porque los resultados se omiten en función de su dirección, magnitud o significación estadística. Por lo tanto, debe abordarse a nivel de revisión, como parte de una evaluación integrada del riesgo de sesgo de notificación.

Cada dominio contiene preguntas de señalización y tienen como objetivo obtener información relevante para la evaluación de riesgo de sesgo. Se busca que sean de naturaleza razonablemente factible. Las respuestas a estas preguntas se incorporan a algoritmos que el grupo Cochrane determinó, con la finalidad de guiar a los usuarios a emitir el juicio sobre el riesgo de sesgo.

Las opciones de respuesta para las preguntas de señalización son:

- 1) Si
- 2) Probablemente Si

- 3) Probablemente No
- 4) No
- 5) Sin información

Con la intención de maximizar la simplicidad y claridad, los autores de esta herramienta, redactaron las preguntas de señalización de manera que una respuesta “Si” puede ser indicativa de un riesgo de sesgo bajo o alto, dependiendo la pregunta. Lo mismo sucede con las respuestas “Probablemente Si”, “No” y “Probablemente No”; implican que se dispone de pruebas sólidas en relación con la pregunta. La respuesta “Sin información” debe usarse solo cuando:

- (i) se informan detalles insuficientes para permitir una respuesta de 'Probablemente sí' o 'Probablemente no', y
- (ii) en ausencia de estos detalles, no sería razonable responder 'Probablemente sí' o 'Probablemente no' en las circunstancias del juicio

Las implicaciones para los juicios de riesgo de sesgo de una respuesta "Sin información" a una pregunta de señalización difieren según el propósito de la pregunta. Si la pregunta busca identificar evidencia de un problema, entonces "Sin información" corresponde a ninguna evidencia de ese problema.

El uso de la palabra “juicio” es importante para la evaluación del riesgo de sesgo. En particular, los algoritmos proporcionan juicios propuestos, pero si los usuarios lo creen apropiado, se puede verificar y modificar de ser necesario.

RoB2 se interpreta jerárquicamente: las respuestas a las preguntas de señalización proporcionan la base para juicios a nivel de dominio sobre el riesgo de sesgo. A su vez, estos juicios a nivel de dominio proporcionan la base para un juicio general de riesgo de sesgo, para el resultado específico del ECA que se está evaluando.

La herramienta incluye algoritmos que mapean las respuestas a las preguntas de señalización en un juicio de riesgo de sesgo propuesto para cada dominio. Los posibles juicios de riesgo de sesgo son:

- 1) Bajo riesgo de sesgo
- 2) Algunas “preocupaciones” o “inquietudes”

3) Alto riesgo de sesgo

Como precaución hay que tomar en cuenta que si no se tiene un fundamento claro para juzgar la dirección probable de sesgo, no se debe adivinar.

Anexo 4: tablas Excel para extracción de datos

Anexo 4.1: Tabla Principal

Study (Lastname, year)	Name Variable	Groups	Number of CASES	Mean of CASES	SD of CASES	Number of CONTROLS	Mean of CONTROLS	SD of CONTROLS
Neuschwander B., 2015	ALT	25 mg	141	83	49	142	82	51
	AST	25 mg	141	64	38	142	58	12
	Fosfatasa Alcalina	25 mg	141	82	29	142	81	25
	GGT	25 mg	141	78	85	142	76	97
	Bilirrubina Total	25 mg	141	11.5	5.9	142	11.3	7.5
	Colesterol Total	25 mg	141	4.9	1.2	142	4.8	1.2
	Colesterol HDL	25 mg	141	1.1	0.3	142	1.1	0.4
	Colesterol LDL	25 mg	141	2.9	1.0	142	2.9	1.1
	Triglicéridos	25 mg	141	2.2	1.5	142	2.0	1.7
	Glucosa en ayuno	25 mg	141	6.5	1.8	142	6.4	2.2
	Insulina	25 mg	141	201	226	142	138	129
	HOMA-IR	25 mg	141	61	74	142	40	42
	Hemoglobina Glucosilada	25 mg	141	48	12	142	47	11
	Peso Corporal	25 mg	141	100	23	142	96	18
	IMC	25 mg	141	35	7	142	34	6
	Circunferencia cintura	25 mg	141	112	15	142	109	14
	Relación cintura-cadera	25 mg	141	0.96	0.07	142	0.95	0.09
Mudaliar S., 2013	Peso corporal	25 mg	20	108.6	23	23	104.2	25.6
	Peso corporal	50 mg	21	106.4	25.1	23	104.2	25.6
	IMC	25 mg	20	36.5	6.2	23	36.5	7.9
	IMC	50 mg	21	36.5	7.9	23	36.1	7.4
	Glucosa (mg/dL)	25 mg	20	149	34	23	159	43
	Glucosa (mg/dL)	50 mg	21	132	37	23	159	43
	Hemoglobina Glucosilada	25 mg	20	7.4	1.3	23	7.6	1.2

	Hemoglobina Glucosilada	50 mg	21	7	1.4	23	7.6	1.2
	Niveles de transaminasas elevadas	25 mg	20			23		
	Niveles de transaminasas elevadas	50 mg	21			23		
Younossi Z., 2019	ALT	10 mg	312	75.6	47	311	79.6	56.6
	ALT	25 mg	308	80.2	56.4	311	79.6	56.6
	AST	10 mg	312	56.6	34	311	58.9	40.5
	AST	25 mg	308	57	34.1	311	58.9	40.5
	Bilirrubina Total	10 mg	312	0.65	0.3	311	0.64	0.3
	Bilirrubina Total	25 mg	308	0.69	0.3	311	0.64	0.3
	Colesterol	10 mg	312	185.2	53	311	184.5	42.7
	Colesterol	25 mg	308	183.5	44.7	311	184.5	42.7
	HDL	10 mg	312	44.9	12.1	311	45.6	11.1
	HDL	25 mg	308	44.3	11	311	45.6	11.1
	LDL	10 mg	312	113.8	38.4	311	114.8	38.2
	LDL	25 mg	308	113.3	38.8	311	114.8	38.2
	Triglicéridos	10 mg	312	184.6	195	311	178.7	154.5
	Triglicéridos	25 mg	308	181.7	131.6	311	178.7	154.5
	Glucosa (mg/dL)	10 mg	312	120.8	43.6	311	119.1	38.3
	Glucosa (mg/dL)	25 mg	308	119.5	40.3	311	119.1	38.3
	HOMA-IR	10 mg	312	9.9	16.9	311	9.6	11.8
	HOMA-IR	25 mg	308	8.3	10.2	311	9.6	11.8
HbA	10 mg	312	6.50%	1.2	311	6.60%	1.2	
HbA	25 mg	308	6.50%	1.3	311	6.60%	1.2	

Anexo 4.2: tabla de extracción de datos para resultado primario

Resultados Primarios			
<i>Ensayo de Neuschwander</i>			
	OCA	Placebo	
Mejoría	50	23	73
No mejoría	60	86	146
	110	109	<i>N=219</i>
<i>Ensayo de Mudaliar</i>			
	OCA	Placebo	
Mejoría	10	10	20
No mejoría	10	13	23
	20	23	<i>N=43</i>
<i>Ensayo de Younossi</i>			
	OCA	Placebo	
Mejoría	71	37	108
No mejoría	237	274	511
	308	311	<i>N= 619</i>

Anexo 4.3: tabla de “outcomes de interés”, para objetivos secundarios.

		Basal						Post TTO									Diferencias entre los cambios		
		OCA			Placebo			OCA			Placebo			OCA	Placebo				
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Cambio	ES	Mean	SD	Total	Cambio	ES	Mean	SD	Total		
Mudaliar	ALT	41	40	20	37	25	23			31	27.0	20			48	58.0	23	10	-11
	AST	32	21	20	32	27	23			30	22.0	20			36	48.0	23	2	-4
	Trigliceridos	193	96	20	178	83	23			170	81.0	20			178	90.0	23	23	0
	Colesterol	163	26	20	166	32	23			181	26.0	20			174	34.0	23	-18	-8
	Glucosa			20			23				0.0	20				0.0	23	0	0
	Peso corporal	108.6	23	20	104.2	25.6	23				0.0	20				0.0	23	108.6	104.2
Neuschwander	ALT	83	49	141	82	51	142	-38		45	47.0	126	-18		64	44.0	131	38	18
	AST	64	38	141	58	34	142	-27		37	37.0	126	-10		48	31.0	131	27	10
	Trigliceridos	194.69	132.74	141	176.99	150.44	142	-19.47		175.22	112.4	126	-7.08		169.91	154.0	131	19.47	7.08
	Colesterol	189.19	46.33	141	185.33	46.33	142	6.18		195.37	41.3	126	-7.34		177.99	37.1	131	-6.18	7.34
	Glucosa									0	0.0				0	0.0		0	0
	Peso corporal	100	23	141	96	18	142			100	0.0	126			96	0.0	131	0	0
Younossi	ALT	80.2	56.4	308	79.6	56.6	311	-36	3.6	44.2	63.2	308	-15.6	3.3	64	58.2	311	36	15.6
	AST	57	34.1	308	58.9	40.5	311	-20.4	2.3	36.6	40.4	308	-9.8	2.4	49.1	42.3	311	20.4	9.8
	Trigliceridos	181.7	131.6	308	178.7	154.5	311	-	-	181.7	131.6	308	-	-	178.7	154.5	311	0	0
	Colesterol	183.5	44.7	308	184.5	42.7	311	-	-	183.5	44.7	308	-	-	184.5	42.7	311	0	0
	Glucosa	119.5	40.3	308	119.1	38.3	311	-	-	119.5	40.3	308	-	-	119.1	38.3	311	0	0
	Peso corporal	95.4	19.5	308	95.3	19	311	-2.2	0.3	93.2	5.3	308	-0.7	0.4	94.6	7.1	311	2.2	0.7

- La fórmula del ES (error estándar) = $\frac{D.E.}{\sqrt{N}}$

- Despejando la fórmula, quedaría: $=E.S. \times \sqrt{N}$

Anexo 5: Herramienta GRADEpro para evaluar la certeza de la evidencia

GRADEpro GDT OCA efectividad en EHGNA Ayuda Panel inferior Explicaciones

¿Debería usarse Ácido Obetecólico versus placebo para EHGNA?

Ácido Obetecólico comparado con placebo para EHGNA

No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Resumen de los resultados				Certeza	Importancia
							No de pacientes		Efecto			
							Ácido Obetecólico	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Disminución de esteatosis												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	131/438 (29.9%)	70/443 (15.8%)	RR 1.90 (1.48 a 2.46)	142 más por 1,000 (de 76 más a 231 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Variación de enzima AST (evaluado con : Química Sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	454	465	-	MD 11.62 menor (16.63 menor a 6.61 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variación en Peso Corporal (evaluado con : báscula (kg))												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	434	442	-	MD 21.62 menor (61.41 menor a 18.17 más alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variación Enzima ALT (evaluado con : Química sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	272	285	-	MD 19.05 menor (27.51 menor a 10.6 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variación de Triglicéridos (evaluado con : Química Sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	454	465	-	MD 2.37 más alto. (15.17 menor a 19.9 más alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variaciones Colesterol Total (evaluado con : Química Sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	454	465	-	MD 7.54 más alto. (5.61 menor a 20.68 más alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Detalle de uso de Herramienta GRADEpro

Se utilizó la herramienta GRADEpro, un software hecho por el grupo Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Se trata de un sistema para calificar la calidad de la corporación de la evidencia en revisiones sistemáticas principalmente, aunque también se toman en cuenta otras síntesis de evidencia como desarrollar guías de práctica clínica y/o recomendaciones en el área de la salud. Recordemos que el punto final de una revisión sistemática es limitado a reportes de evidencia, es el resumen de la evidencia y la calificación de la calidad para cada desenlace y el efecto estimado. En la herramienta tipo software GRADEpro se facilita la elaboración de perfiles de evidencia y las tablas de resumen de los hallazgos. Una tabla de evidencia es una herramienta clave en la presentación de la evidencia y los resultados correspondientes. Las tablas de evidencia son un método de presentar la calidad de la evidencia disponible, los juicios que sustentan la calificación de la calidad y los efectos de las alternativas de manejo en los desenlaces de interés.

Desde luego, una pregunta de investigación que no sea vaga es clave para los resúmenes de evidencia, los requisitos para los usuarios específicos pueden diferir en cuanto a contenido y detalle. Por tanto, el formato de cada tabla puede ser diferente dependiendo de las necesidades de los usuarios.

Un perfil de evidencia GRADE permite presentar información clave acerca de todos los desenlaces relevantes para una pregunta de investigación. Este perfil presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. Número de estudios), los juicios acerca de la calidad de la evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace.

Un perfil de evidencia GRADE es particularmente útil para presentar la evidencia que soporta una recomendación en las guías de práctica clínica, pero también como un resumen de la evidencia para otros propósitos como cuando los usuarios necesitan o quieren entender los juicios acerca de la calidad de la evidencia con mayor detalle.

El formato estándar para el perfil de la evidencia incluye:

- Una lista de los desenlaces.
- El número y el diseño(s) de los estudios.
- Juicio acerca de cada uno de los factores de la calidad de la evidencia evaluados; riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, otras consideraciones (incluyendo el sesgo de publicación y factores que incrementan la calidad de la evidencia).
- El riesgo asumido; medición de la carga típica de los desenlaces, p.ej. Riesgo ilustrativo o también llamado riesgo basal, calificación basal o riesgo del grupo control.
- El riesgo correspondiente; medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención, p.ej. El riesgo de un desenlace en las personas tratadas/expuestas con base en la magnitud relativa de un efecto y el riesgo asumido (basal).
- El efecto relativo; para desenlaces dicótomos la tabla proveerá usualmente el riesgo relativo(RR), la razón de probabilidades/momios (OR por su sigla en inglés Odds ratio) o razón de riesgos (HR por su sigla en inglés Hazard ratio).
- El efecto absoluto; para desenlaces dicótomos el número de menos o más eventos en el grupo tratado/expuesto comparado con el grupo control.
- Calificación de la calidad global de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces).
- Clasificación de la importancia de cada desenlace.

- Notas de pie de página, de ser necesarias, para proveer explicaciones sobre información en las tablas como la elaboración de los juicios acerca de la calidad de la evidencia.

En seguida se explica cada uno de los ítems que incluye el formato.

Diseño del estudio

Puede especificar el diseño básico de los estudios incluidos en la revisión sistemática que examinó este resultado. Elija un diseño de estudio básico que sea un determinante esencial de la calidad de la evidencia:

- ensayo aleatorizado
- estudio observacional
- cualquier otra evidencia (series de casos o informes de casos)

Nota: La categoría que hace referencia a cualquier otra evidencia, como series de casos o informes de casos, está incluida actualmente, pero los usuarios pueden optar por incluir esta categoría en los estudios observacionales y degradar la evaluación detallada del diseño del estudio y las limitaciones por la ausencia de un grupo de control independiente.

La elección del diseño básico del estudio es un requisito previo para calificar la calidad de la evidencia para cualquier resultado.

Para elegir el diseño de estudio básico:

- a) Elija un diseño de estudio de una lista desplegable
- b) Agregue cualquier otra información en una nota a pie de página si cree que puede ser importante que otros sepan esto.

Limitaciones de calificación en el diseño o ejecución del estudio (riesgo de sesgo)

Debe evaluar si los estudios tenían limitaciones en el diseño o la ejecución que fueran lo suficientemente graves como para degradar la calidad de la evidencia para este resultado.

Para calificar las limitaciones del estudio:

- Si cree que las limitaciones fueron insignificantes, elija no
- Si cree que hubo limitaciones graves, elija grave «esto reducirá la calidad de la evidencia para este resultado en 1 nivel»

- Si cree que hubo limitaciones muy graves, elija muy grave «esto reducirá la calidad de la evidencia para este resultado en 2 niveles»

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que rebaje la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Los autores de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane pueden utilizar las herramientas proporcionadas en el capítulo 8 del Manual Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo. Proporciona una discusión detallada de las evaluaciones a nivel de estudio del riesgo de sesgo en el contexto de una revisión Cochrane y propone un enfoque para evaluar el riesgo de sesgo para un resultado entre los estudios como "bajo riesgo de sesgo", "riesgo de sesgo poco claro" y «alto riesgo de sesgo». Estas evaluaciones pueden usarse directamente para informar la evaluación de las limitaciones del estudio en el enfoque GRADE. En particular:

- Bajo riesgo de sesgo indicaría "sin limitaciones serias"
- El riesgo de sesgo poco claro indicaría "sin limitaciones graves" o "limitaciones graves"
- Un alto riesgo de sesgo indicaría "limitaciones graves" o "limitaciones muy graves".

Los autores de la revisión sistemática Cochrane deben utilizar su criterio para decidir entre categorías alternativas, según la magnitud probable de los posibles sesgos.

Incoherencia de calificación en los resultados

Debe evaluar si los resultados fueron consistentes entre los estudios y si alguna inconsistencia puede haber sido lo suficientemente grave como para degradar la calidad de la evidencia para este resultado.

Para calificar la inconsistencia:

- Si cree que cualquier inconsistencia fue insignificante, elija no
- Si cree que hubo una inconsistencia grave, elija grave
- «Esto reducirá la calidad de la evidencia para este resultado en 1 nivel»
- Si cree que hubo una incoherencia muy grave, elija muy grave
- «Esto degradará la calidad de la evidencia para este resultado en 2 niveles»

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que rebaje la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Calificación de la imprecisión de la evidencia

Debe evaluar si la evidencia responde directamente a la pregunta de atención médica que ha formulado y si alguna indirecta de la evidencia disponible puede haber sido lo suficientemente grave como para degradar la calidad de la evidencia para este resultado.

Para calificar la indirecta:

- Si cree que la evidencia es directa, elija no
- Si tiene serias dudas sobre la franqueza, elija serias
- «Esto degradará la evidencia de este resultado en 1 nivel»
- Si tiene dudas muy serias sobre la franqueza, elija muy serias
- «Esto degradará la evidencia de este resultado en 2 niveles»

Explique su elección en una nota a pie de página siempre que rebaje la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Imprecisión de calificación de los resultados

Debe evaluar si los resultados son lo suficientemente precisos y si cualquier imprecisión de los resultados puede haber sido lo suficientemente grave como para degradar la calidad de la evidencia para este resultado. La imprecisión se define de manera diferente para los autores de revisiones sistemáticas y para los paneles de guías.

Para calificar la imprecisión:

- Si cree que los resultados fueron precisos, elija no
- Si hubo una imprecisión seria, elija seria
- «Esto reducirá la calidad de la evidencia para este resultado en 1 nivel»
- Si hubo una imprecisión muy grave, elija muy grave
- «Esto degradará la calidad de la evidencia para este resultado en 2 niveles»

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que rebaje la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Proporcionar número de participantes

Deberá ingresar un número total de participantes en grupos de control y grupos de intervención / tratamiento en los estudios que contribuyen a los resultados. Por lo general, esta información se puede obtener directamente de un gráfico de metanálisis (diagrama de bosque).

Para obtener un resultado continuo, debe especificar el número total de participantes en los grupos de intervención / tratamiento y de control.

Para un resultado dicotómico, también debe especificar el número de participantes (pacientes) en los que ocurrió el evento.

En los cuadros grises a la derecha verá el porcentaje del total de sujetos en los que ocurrió el resultado. La casilla de verificación junto a la tasa de eventos del grupo de control le permite elegir esta tasa como base para el cálculo del efecto absoluto observado en los estudios.

Acerca del efecto relativo

El efecto relativo para un resultado dicotómico de un solo estudio o un metanálisis será típicamente un cociente de riesgos (riesgo relativo), cociente de probabilidades u ocasionalmente un cociente de riesgos instantáneos.

Es posible que desee presentar una medida de efecto relativo que encontró en la literatura que utiliza para desarrollar un perfil de evidencia GRADE o para convertir diferentes medidas de efecto relativo).

En el menú desplegable, puede seleccionar el efecto relativo utilizado en el metanálisis o los efectos reliteve de uno o más estudios si no hay una estimación combinada disponible. Hay 5 opciones:

- RR (índice de riesgo)
- (razón de probabilidades)
- HR (índice de riesgo)
- Rango (cuando no se realizó el metanálisis y se puede presentar un rango de efectos relativos de los estudios; debe especificar el tipo de medida del efecto que se utilizó, por ejemplo, RR u OR)
- Otro

Puede ingresar la estimación puntual y los límites de confianza (un rango de estimaciones puntuales si hubo varios estudios pero no un metanálisis).

Debe agregar notas a pie de página para proporcionar más información sobre la estimación del efecto.

Cuando los resultados no se agrupan y no se puede presentar una variedad de efectos, puede resumir brevemente la evaluación cualitativa del patrón de los resultados en una nota al pie. Sin embargo, debe evitar los "recuentos de votos": informar números de estudios "positivos" y "negativos", porque no son informativos.

Sobre el efecto absoluto

La medida absoluta de los efectos de la intervención es una diferencia entre el riesgo inicial de un resultado (p. Ej., En pacientes que reciben una intervención de control o se estima en los estudios observacionales) y el riesgo del resultado después de que se aplica la intervención, es decir, el riesgo de un resultado en personas que fueron expuestos o recibieron una intervención. El efecto absoluto se basa en la magnitud relativa de un efecto y el riesgo de referencia.

La opción de cálculo de efecto absoluto está seleccionada de forma predeterminada. GDT calculará automáticamente el efecto absoluto en función del riesgo de referencia y el tamaño del efecto relativo. GDT calculará el riesgo de efecto absoluto una vez que se proporcione al menos uno de los valores de riesgo de referencia y se haya ingresado la magnitud del efecto relativo (RR, OR o HR). Los valores de efecto absoluto se ingresan automáticamente en el perfil de evidencia de GRAEDE.

Puede desactivar la opción de cálculo de efecto absoluto automático y proporcionar su propia estimación del efecto absoluto, p. Ej. cuando se realizó un metanálisis de diferencias de riesgo.

En el menú desplegable, debe elegir un denominador para presentar riesgos. Puede presentar el riesgo inicial, el riesgo después de la intervención o exposición y el efecto absoluto calculado como número de sujetos por 100, por 1000 o por 1,000,000. De forma predeterminada, el riesgo se presenta por cada 1000 personas. Puede optar por presentar riesgo por 1.000.000 si los eventos son raros o por 100 si los eventos son más frecuentes.

Nota

La opción de cálculo automático del efecto absoluto y el cálculo del efecto absoluto no pertenecen a las tablas SoF y pueden ignorarse. Esta función se utiliza para crear perfiles de evidencia GRADE.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia refleja hasta qué punto nuestra confianza en una estimación del efecto es adecuada para respaldar una recomendación en particular. Los paneles de directrices deben emitir juicios sobre la certeza de la evidencia en relación con el contexto específico para el que están

utilizando la evidencia. El enfoque GRADE implica una clasificación separada de la certeza de la evidencia para cada resultado importante para el paciente, seguida de la determinación de una certeza general de la evidencia entre los resultados.

La certeza de la evidencia refleja hasta qué punto estamos seguros de que una estimación del efecto es correcta.

Debido a que las revisiones sistemáticas no hacen recomendaciones, o al menos no deberían, requieren una definición diferente. Los autores de revisiones sistemáticas califican la certeza de un conjunto de evidencia por separado para cada resultado importante para el paciente.

Para lograr transparencia e implicidad, el sistema GRADE clasifica la certeza de la evidencia en uno de cuatro grados:

Definición de grado

- Alto: Es muy poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.
- Moderado: Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
- Bajo: Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
- Muy bajo: cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Calificación de la importancia del resultado

El enfoque GRADE sugiere calificar la importancia de cada resultado en una escala de 9 puntos del 1 al 9.

Es necesaria una calificación o evaluación de la importancia de los resultados para elegir qué resultados deben considerarse al decidir sobre los beneficios y las desventajas de una intervención o sobre qué resultados deben incluirse en un perfil de evidencia GRADE o en una tabla de Resumen de hallazgos (SoF).

Se alienta a los paneles de directrices y a otros usuarios que toman decisiones sobre la importancia de los resultados a que califiquen la importancia de cada resultado (recién agregado) y lo reconsideren después de completar el resumen de los hallazgos para este resultado. Por lo general, los resultados estadísticos no deben influir en la importancia de un resultado. Sin embargo, hay excepciones cuando,

por ejemplo, después de recopilar la evidencia, se determina que un resultado es extremadamente raro. En tales situaciones, puede ser necesario reconsiderar la importancia.

Para calificar la importancia de un resultado:

- 1) Elija un número del 1 al 9 de una lista desplegable
- 2) Explique su elección en una nota a pie de página si cree que puede ser importante que los demás comprendan su elección.

Sesgo de publicación de calificación

Debe evaluar si existe una probabilidad de sesgo de publicación y si el sesgo de informe puede haber sido lo suficientemente grave como para degradar la calidad de la evidencia para este resultado.

Para calificar la probabilidad del sesgo de publicación:

- Si cree que no hay evidencia de sesgo de publicación, elija improbable
- Si hay una alta probabilidad de sesgo de publicación, elija muy sospechoso

«Esto reducirá la certeza de la evidencia de este resultado en 1 nivel»

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que rebaje la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Magnitud de valoración del efecto

Debe evaluar si el efecto fue grande o muy grande y, de ser así, actualizar la calidad de la evidencia en consecuencia para este resultado.

Para evaluar la magnitud del efecto:

- Si el efecto no fue grande (RR entre 0.5 y 2.0) elija no
- Si el efecto fue grande (RR > 2.0 o <0.5 basado en evidencia consistente de al menos 2 estudios, sin factores de confusión plausibles) elija RR > 2 o <0.5 "esto mejorará la calidad de la evidencia para este resultado en 1 nivel"
- Si el efecto fue muy grande (RR > 5,0 o <0,2 basado en evidencia directa sin amenazas importantes para la validez) elija RR > 5 o <0,2 "esto mejorará la calidad de la evidencia para este resultado en 2 niveles"

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que actualice la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Nota

Un riesgo relativo (RR) de 0,5 corresponde a una reducción del riesgo relativo (RRR) del 50% y un RR de 0,2 corresponde a una RRR del 80%.

Valoración de la influencia de toda confusión residual plausible

En ensayos aleatorizados y en estudios observacionales degradados por cualquier motivo, no califique la influencia de todos los factores de confusión residuales plausibles y elija no

Solo en los estudios observacionales no degradados por ningún motivo, debe evaluar si la influencia de todos los factores de confusión plausibles reduciría un efecto demostrado o sugeriría un efecto espurio cuando los resultados no muestran ningún efecto. En cualquiera de estos dos casos, actualice la calidad de la evidencia para este resultado.

Para calificar el efecto de todos los factores de confusión residuales plausibles:

- Si no hay evidencia de que la influencia de todos los factores de confusión plausibles reduciría un efecto demostrado o sugeriría un efecto falso cuando los resultados no muestran ningún efecto, elija no
- Si hay evidencia de que la influencia de todos los factores de confusión plausibles reduciría un efecto demostrado o sugeriría un efecto falso cuando los resultados no muestran ningún efecto, elija sí

«Esto mejorará la calidad de la evidencia para este resultado en 1 nivel»

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que actualice la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

Calificación del gradiente dosis-respuesta

En ensayos aleatorizados y en estudios observacionales degradados por cualquier motivo, no califique la presencia de gradiente de dosis-respuesta y elija no

Debe evaluar si hubo un gradiente de respuesta a la dosis solo en estudios observacionales que no se hayan degradado por ningún motivo. Si hubo un gradiente de respuesta a la dosis, actualice la calidad de la evidencia para este resultado.

Para evaluar la presencia de un gradiente de respuesta a la dosis:

- Si no hay evidencia de gradiente de dosis-respuesta, elija no
- Si hay evidencia de gradiente de dosis-respuesta, elija sí

«Esto mejorará la calidad de la evidencia para este resultado en 1 nivel»

Explique su elección en una nota a pie de página cada vez que actualice la calidad de la evidencia por cualquier motivo, porque es importante que los demás comprendan su elección.

En GRADEpro el diseño del estudio determina la calidad de la evidencia y en algunos casos también determina la presentación de los datos en el perfil de evidencia.

En cuanto a la calificación de la calidad de evidencia, se debe considerar cuidadosamente y calificar todos los factores que pueden influenciar la calidad de la evidencia. Mientras lo hace, tenga en cuenta que subir o bajar por un factor de calidad específico se debe hacer en el contexto de todos los factores que influencia la calidad de la evidencia: tener que bajar por un criterio de calidad puede influir en el siguiente criterio de calidad. Por tanto, eso puede influir en el umbral para bajar por otro criterio. Aunque es aceptable evitar los juicios que pueden ser muy severos, las decisiones se deben hacer de forma transparente.

Tabla 7: evaluación de la certeza de evidencia con la herramienta GRADEpro.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ácido Obeticoólico	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Disminución de esteatosis												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	131/438 (29.9%)	70/443 (15.8%)	RR 1.90 (1.48 a 2.46)	142 más por 1,000 (de 76 más a 231 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Variación de enzima AST (evaluado con : Química Sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	454	465	-	MD 11.62 menor (16.63 menor a 6.61 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variación en Peso Corporal (evaluado con : báscula (kg))												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	434	442	-	MD 21.62 menor (61.41 menor a 18.17 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variación Enzima ALT (evaluado con : Química sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	272	285	-	MD 19.05 menor (27.51 menor a 10.6 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variación de Triglicéridos (evaluado con : Química Sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	454	465	-	MD 2.37 más alto. (15.17 menor a 19.9 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variaciones Colesterol Total (evaluado con : Química Sanguínea)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	454	465	-	MD 7.54 más alto. (5.61 menor a 20.68 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a.El estudio del autor Mudalliar y cols., tiene como objetivo principal evaluar la eficacia de OCA en pacientes con DM2 y EHGNA, en los niveles de HOMA-IR; sin embargo, uno de sus objetivos secundarios es evaluar la efectividad para disminución de esteatosis.