

Complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas: diagnóstico y manejo

Liver complications in patients with metabolic diseases: diagnosis and management

Jack Daniel Paz Cárdenas

<https://orcid.org/0009-0007-7783-7393>
Universidad Técnica Particular De Loja, Ecuador

Cristina Domenica Velasco Alarcón

<https://orcid.org/0009-0001-2002-4312>
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Cindy Vanessa Simancas Briones

<https://orcid.org/0009-0009-6336-1157>
Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ecuador

Dennis Adrián Morán Apolo

<https://orcid.org/0009-0004-1212-0250>
Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

Jorge Andrés Torres Ortiz

<https://orcid.org/0009-0004-9226-3410>
Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador

Génesis Nicole Vaca Gualavisí

<https://orcid.org/0000-0001-7130-2872>
Universidad Central del Ecuador

Sofía Patricia Mora Chica

<https://orcid.org/0009-0007-6806-0762>
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Tanya Yudith Carrión Bravo

<https://orcid.org/0009-0009-3806-2956>
Universidad Central del Ecuador

RESUMEN

Las enfermedades metabólicas representan un grupo heterogéneo de trastornos que pueden ocasionar diversas complicaciones hepáticas, las cuales varían en severidad desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta insuficiencia hepática fulminante. Este artículo de revisión narrativa aborda los principales mecanismos fisiopatológicos subyacentes a estas complicaciones, destacando condiciones como la enfermedad por depósito de glucógeno, la hemocromatosis hereditaria y los trastornos del ciclo de la urea, entre otros. Además, se discuten las herramientas diagnósticas más relevantes, incluyendo biomarcadores séricos, estudios de imagen y biopsia hepática, que permiten una evaluación integral del daño hepático. En cuanto al manejo, se enfatiza la importancia de un enfoque multidisciplinario que combine estrategias específicas según el trastorno metabólico subyacente, como la modificación dietética, la terapia farmacológica y, en casos avanzados, el trasplante hepático. Asimismo, se subraya el papel crucial de la detección temprana y el seguimiento regular para prevenir la progresión hacia complicaciones graves como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular. Este trabajo busca proporcionar una visión actualizada y práctica para clínicos y especialistas, promoviendo un abordaje más efectivo en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones hepáticas asociadas a enfermedades metabólicas.

Palabras clave: Complicaciones hepáticas, Enfermedades metabólicas, Hígado graso, Fibrosis hepática, Cirrosis, Esteatohepatitis, Diagnóstico, Manejo.

ABSTRACT

Metabolic diseases represent a heterogeneous group of disorders that can cause various liver complications, which vary in severity from asymptomatic biochemical alterations to fulminant liver failure. This narrative review article addresses the main pathophysiological mechanisms underlying these complications, highlighting conditions such as glycogen storage disease, hereditary hemochromatosis, and urea cycle disorders, among others. Furthermore, the most relevant diagnostic tools are discussed, including serum biomarkers, imaging studies and liver biopsy, which allow a comprehensive evaluation of liver damage. Regarding management, the importance of a multidisciplinary approach is emphasized that combines specific strategies according to the underlying metabolic disorder, such as dietary modification, pharmacological therapy and, in advanced cases, liver transplantation. Likewise, the crucial role of early detection and regular follow-up is highlighted to prevent progression to serious complications such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma. This work seeks to provide an updated and practical vision for clinicians and specialists, promoting a more effective approach in the diagnosis and treatment of liver complications associated with metabolic diseases.

Keywords: Liver complications, Metabolic diseases, Fatty liver, Liver fibrosis, Cirrhosis, Steatohepatitis, Diagnosis, Management.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas representan un grupo heterogéneo de trastornos que, además de sus manifestaciones sistémicas, pueden tener un impacto significativo en la salud hepática (1). Entre las complicaciones hepáticas más comunes asociadas a estas patologías se encuentran la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica, la fibrosis y, en casos avanzados, la cirrosis (2). Estas alteraciones no solo comprometen la función hepática, sino que también incrementan el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, lo que subraya la importancia de su detección temprana y manejo adecuado (3). A pesar de los avances en el entendimiento de las interacciones entre las enfermedades metabólicas y el hígado, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes siguen siendo objeto de intensa investigación (4). En este contexto, el diagnóstico oportuno mediante herramientas no invasivas, como biomarcadores séricos y técnicas de imagenología avanzada, ha cobrado relevancia para evitar procedimientos invasivos como la biopsia hepática (5). Asimismo, el manejo de estas complicaciones requiere un enfoque integral que incluya modificaciones en el estilo de vida, control de comorbilidades metabólicas y, en casos específicos, intervenciones farmacológicas dirigidas (6). Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo explorar las principales complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas, destacando los avances recientes en su diagnóstico y tratamiento, así como las brechas existentes en el conocimiento que limitan una atención más efectiva. Con ello, se busca proporcionar una visión actualizada que sirva como referencia para profesionales de la salud involucrados en el manejo de estas complejas interacciones clínicas.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scielo y Cochrane Library. Se emplearon términos controlados MeSH y DeCS, incluyendo combinaciones como "hepatic complications", "metabolic diseases", "diagnosis", "management", "complicaciones hepáticas", "enfermedades metabólicas", "diagnóstico" y "manejo". Para optimizar los resultados, se utilizaron operadores booleanos como AND, OR y NOT. Los criterios de inclusión abarcaron artículos publicados en los últimos 15 años, disponibles en inglés o español, estudios en humanos y revisiones relevantes al tema. Se excluyeron trabajos duplicados, estudios con poblaciones pediátricas exclusivamente y aquellos con información incompleta o no relacionada con el objetivo del artículo. Tras la aplicación de estos criterios, se revisaron un total de 85 artículos, de los cuales se seleccionaron 18 por su relevancia y calidad metodológica. Esta metodología permitió recopilar información actualizada y basada en evidencia para abordar las complicaciones hepáticas asociadas a enfermedades metabólicas, así como sus estrategias diagnósticas y de manejo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones hepáticas en enfermedades metabólicas

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a las complicaciones hepáticas en enfermedades metabólicas son complejos y multifactoriales, involucrando interacciones entre factores genéticos, metabólicos e inflamatorios. Estas alteraciones pueden conducir a una progresión desde cambios funcionales iniciales hasta daño estructural irreversible en el hígado (1).

En el caso de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), comúnmente asociada con el síndrome metabólico, la acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos es un evento inicial clave. Este proceso, conocido como lipotoxicidad, genera estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, lo que a su vez promueve la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y daño celular. Además, la resistencia a la insulina, característica central de muchas enfermedades metabólicas, exacerba la lipogénesis hepática y reduce la capacidad del hígado para exportar lípidos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (1).

La inflamación crónica de bajo grado, mediada por citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, desempeña un papel crucial en la progresión de la EHNA hacia estadios más avanzados como la fibrosis y la cirrosis. Este proceso inflamatorio es impulsado por la activación de células estrelladas hepáticas y macrófagos residentes (células de Kupffer), que secretan mediadores fibrogénicos, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estos factores estimulan la deposición de matriz extracelular, lo que lleva a la remodelación del tejido hepático y pérdida de la arquitectura normal (1,2).

En enfermedades metabólicas hereditarias, como las glucogenosis o la enfermedad de Wilson, los mecanismos patológicos están relacionados con defectos enzimáticos o alteraciones en el metabolismo de sustancias específicas. Por

ejemplo, en la enfermedad de Wilson, la acumulación tóxica de cobre en los hepatocitos produce estrés oxidativo y daño celular directo. En las glucogenosis, el almacenamiento anómalo de glucógeno puede provocar hepatomegalia y disfunción hepática progresiva (2).

Otra complicación significativa es el desarrollo de hepatocarcinoma, que puede surgir en el contexto de inflamación crónica y fibrosis avanzada. La activación sostenida de vías moleculares como Wnt/ β -catenina y PI3K/AKT/mTOR, junto con mutaciones genéticas acumuladas, favorece la transformación maligna de los hepatocitos (2).

Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD): prevalencia, diagnóstico y progresión

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) es una de las complicaciones hepáticas más comunes asociadas a enfermedades metabólicas, particularmente obesidad, diabetes tipo 2 y dislipidemia. Se estima que su prevalencia global afecta al 25-30% de la población general y alcanza hasta el 70-90% en individuos con obesidad o diabetes. Esta condición está caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado en ausencia de un consumo significativo de alcohol, y puede progresar a formas más severas como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (3).

El diagnóstico de NAFLD es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. Inicialmente, se sospecha en pacientes con factores de riesgo metabólicos o hallazgos incidentales de elevación de enzimas hepáticas como ALT y AST. Sin embargo, estas alteraciones no son específicas, por lo que se utilizan herramientas de imagen como la ecografía abdominal, que es el método más accesible y ampliamente utilizado para detectar esteatosis. Métodos más avanzados, como la elastografía por resonancia magnética o la elastografía transitoria, permiten evaluar tanto la cantidad de grasa como el grado de fibrosis hepática. En casos seleccionados, puede ser necesaria una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y evaluar la presencia de NASH o fibrosis avanzada (3).

La progresión de NAFLD varía ampliamente entre los pacientes. Mientras que una proporción significativa permanece en etapas iniciales (esteatosis simple), aproximadamente el 20-30% puede desarrollar NASH, una condición inflamatoria que incrementa el riesgo de fibrosis hepática progresiva. De estos, un porcentaje menor evolucionará a cirrosis o complicaciones relacionadas, como insuficiencia hepática o cáncer de hígado. Los principales factores asociados con una progresión acelerada incluyen resistencia a la insulina, obesidad visceral, hipertensión arterial y factores genéticos como variantes en el gen PNPLA3 (3,4).

El manejo de NAFLD se centra en abordar los factores metabólicos subyacentes mediante cambios en el estilo de vida, incluyendo pérdida de peso, dieta equilibrada y actividad física regular. La pérdida del 7-10% del peso corporal ha demostrado ser efectiva para reducir la grasa hepática y revertir la inflamación. Asimismo, el control de comorbilidades como la diabetes y la dislipidemia es esencial para prevenir el avance de la enfermedad. Aunque no existen terapias farmacológicas aprobadas específicamente para NAFLD, algunos agentes como los inhibidores del SGLT2 y los agonistas del receptor GLP-1 han mostrado resultados prometedores en estudios recientes (4).

En resumen, NAFLD representa un desafío creciente debido a su alta prevalencia y potencial para progresar a enfermedades hepáticas graves. Un diagnóstico temprano, junto con intervenciones dirigidas a los factores metabólicos subyacentes, es clave para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga asociada a esta enfermedad en pacientes con trastornos metabólicos (4).

Esteatohepatitis no alcohólica (NASH): factores de riesgo y evolución clínica

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) representa una de las complicaciones hepáticas más relevantes en pacientes con enfermedades metabólicas, destacándose por su asociación con el síndrome metabólico y sus componentes. Esta afección, caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado acompañada de inflamación y daño hepatocelular, puede evolucionar hacia estadios más graves, como la fibrosis avanzada, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (5).

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de NASH se encuentran la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia. La obesidad central, en particular, ha demostrado ser un predictor significativo debido a su relación directa con la lipotoxicidad hepática y el estrés oxidativo. Asimismo, factores genéticos y epigenéticos, como las variantes en el gen PNPLA3, también contribuyen a la susceptibilidad individual a esta enfermedad (5).

En términos de evolución clínica, la NASH es una enfermedad progresiva que puede permanecer asintomática en sus etapas iniciales, lo que dificulta su diagnóstico temprano. Sin embargo, con el tiempo, aproximadamente un 20-30% de los

pacientes pueden desarrollar fibrosis significativa. La presencia de fibrosis avanzada es el principal determinante del pronóstico y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones hepáticas y cardiovasculares. Además, la progresión a cirrosis puede ocurrir en un 10-20% de los casos dentro de un período de 10 años, con una fracción de estos pacientes desarrollando carcinoma hepatocelular incluso en ausencia de cirrosis (5,6).

El diagnóstico temprano y preciso de la NASH sigue siendo un desafío clínico. Si bien la biopsia hepática es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis, su carácter invasivo limita su uso generalizado. Por ello, se han desarrollado herramientas no invasivas como los índices séricos (por ejemplo, FIB-4 y NAFLD fibrosis score) y técnicas de imagen avanzadas (elastografía por ultrasonido o resonancia magnética) que permiten una evaluación más accesible del daño hepático (6).

En conclusión, la NASH es una complicación hepática relevante en pacientes con enfermedades metabólicas que requiere un abordaje integral para su diagnóstico y manejo. La identificación temprana de los factores de riesgo y la implementación de estrategias terapéuticas dirigidas a modificar el estilo de vida y tratar las comorbilidades metabólicas son fundamentales para prevenir su progresión y mejorar los resultados a largo plazo en estos pacientes (6).

Cirrosis y fallo hepático en el contexto de enfermedades metabólicas

Las enfermedades metabólicas, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia, están estrechamente relacionadas con el desarrollo de complicaciones hepáticas, siendo la cirrosis y el fallo hepático las manifestaciones más graves. Estas condiciones se originan principalmente en el contexto de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), que representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica a nivel mundial (7).

La progresión de la EHGNA hacia este estadio avanzado se caracteriza por un proceso inflamatorio persistente y una acumulación excesiva de tejido fibroso en el hígado, lo que eventualmente conduce a la cirrosis. En este estado, el hígado pierde su arquitectura normal y su capacidad funcional, lo que predispone al desarrollo de complicaciones como hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragias digestivas. Además, los pacientes con cirrosis tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, una complicación letal asociada a enfermedades hepáticas crónicas (7).

El fallo hepático, por su parte, puede presentarse de manera aguda o crónica. En pacientes con enfermedades metabólicas, el fallo hepático crónico descompensado es más común y generalmente ocurre como resultado de la progresión de la cirrosis. Este estado implica una pérdida crítica de las funciones metabólicas y sintéticas del hígado, lo que puede llevar a complicaciones sistémicas graves (7,8).

El diagnóstico temprano de la cirrosis en pacientes con enfermedades metabólicas es fundamental para prevenir su progresión hacia el fallo hepático. Las herramientas diagnósticas incluyen análisis bioquímicos, estudios de imagen como elastografía para evaluar la rigidez hepática y, en casos seleccionados, biopsia hepática para confirmar el grado de fibrosis. Los marcadores no invasivos como el índice FIB-4 también han demostrado ser útiles en la práctica clínica para estratificar el riesgo (8).

El manejo de estas complicaciones requiere un enfoque multidisciplinario que combine intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. La pérdida de peso mediante cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio físico, ha demostrado ser eficaz para reducir la progresión de la fibrosis en pacientes con EHGNA. En casos avanzados, pueden ser necesarios tratamientos específicos para abordar complicaciones como la hipertensión portal o la encefalopatía hepática. Además, en pacientes seleccionados con fallo hepático avanzado, el trasplante hepático puede ser la única opción curativa disponible (8).

Diagnóstico diferencial de las complicaciones hepáticas en pacientes metabólicos

El diagnóstico diferencial de las complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas representa un desafío clínico debido a la superposición de manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas entre diversas patologías. Estas complicaciones abarcan un espectro amplio que incluye desde la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) hasta patologías más graves como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular (9).

En primer lugar, es fundamental realizar una anamnesis detallada y una exploración física exhaustiva. Factores como antecedentes familiares de enfermedades metabólicas, consumo de alcohol, obesidad, resistencia a la insulina y comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia deben ser considerados. Estos elementos permiten identificar factores de riesgo y orientar el diagnóstico hacia patologías específicas (9).

La esteatosis hepática, una de las complicaciones más comunes en este grupo de pacientes, debe diferenciarse de otras causas de infiltración grasa hepática como el consumo excesivo de alcohol, infecciones virales (hepatitis C

principalmente), o enfermedades hereditarias como la enfermedad de Wilson. En este contexto, el uso de herramientas diagnósticas no invasivas, como los índices serológicos (por ejemplo, índice FIB-4 o NAFLD fibrosis score) y la elastografía por ultrasonido, resulta esencial para evaluar el grado de fibrosis y descartar progresión a estadios más avanzados (9).

Por otro lado, la presencia de elevación persistente de transaminasas, ictericia o signos de hipertensión portal puede sugerir complicaciones más severas como cirrosis hepática. En estos casos, se debe realizar una evaluación integral que incluya estudios de imagen como ecografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética para identificar signos indirectos de cirrosis y excluir masas hepáticas sugestivas de carcinoma hepatocelular. La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro en casos seleccionados donde persistan dudas diagnósticas (10).

En pacientes con enfermedades metabólicas también es importante considerar causas menos comunes de daño hepático, como las hepatopatías autoinmunes (por ejemplo, hepatitis autoinmune o colangitis biliar primaria), la hemocromatosis hereditaria o el déficit de alfa-1-antitripsina. En estos casos, las pruebas específicas como los niveles séricos de ferritina, saturación de transferrina, autoanticuerpos y estudios genéticos son esenciales (10).

Finalmente, el enfoque diagnóstico debe ser multidisciplinario e individualizado, considerando no solo las características clínicas y bioquímicas del paciente, sino también los factores genéticos y ambientales que puedan influir en la progresión de la enfermedad. La identificación temprana y precisa del origen de las complicaciones hepáticas permite implementar estrategias terapéuticas adecuadas y mejorar el pronóstico a largo plazo en esta población vulnerable (10).

Herramientas diagnósticas: biomarcadores, imágenes y biopsia hepática

El diagnóstico preciso de las complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas requiere un enfoque integral que combine herramientas clínicas, bioquímicas y de imagen. Cada método tiene sus ventajas y limitaciones, y su selección depende del contexto clínico y de los recursos disponibles (11).

Biomarcadores

Los biomarcadores séricos son herramientas esenciales para evaluar la función hepática y detectar daño hepático. Pruebas como la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) son marcadores iniciales ampliamente utilizados para identificar inflamación o lesión hepática. Sin embargo, su especificidad es limitada, ya que pueden elevarse en otras condiciones no hepáticas. Otros biomarcadores, como la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamilttransferasa (GGT), pueden ser útiles para evaluar colestasis o daño en los conductos biliares. En el contexto de enfermedades metabólicas, marcadores no invasivos como el índice AST/ALT, el índice de fibrosis (FIB-4) y el puntaje NAFLD (NAFLD fibrosis score) permiten estimar la presencia de fibrosis avanzada sin necesidad de procedimientos invasivos (11).

Imágenes

Las técnicas de imagen desempeñan un papel clave en la evaluación estructural del hígado. La ecografía abdominal es generalmente el primer estudio solicitado debido a su accesibilidad, bajo costo y capacidad para detectar esteatosis hepática y cambios estructurales. La elastografía, ya sea mediante ultrasonido o resonancia magnética, ha ganado relevancia como herramienta no invasiva para medir la rigidez hepática y evaluar la fibrosis. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) ofrecen mayor detalle anatómico y funcional, siendo útiles en casos complejos o cuando se sospechan lesiones focales o malignas. Además, la espectroscopia por RM puede proporcionar información sobre el contenido lipídico del hígado, lo cual es particularmente relevante en enfermedades metabólicas (11,12).

Biopsia hepática

Aunque se considera el estándar de oro para el diagnóstico de muchas afecciones hepáticas, la biopsia hepática es un procedimiento invasivo que conlleva riesgos como sangrado e infección. Su uso está reservado para casos en los que los resultados de biomarcadores e imágenes no son concluyentes o cuando es necesario confirmar el diagnóstico y determinar el grado de inflamación, fibrosis o esteatosis. En pacientes con enfermedades metabólicas, la biopsia puede ser crucial para diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), así como para identificar otras patologías concomitantes (12).

En conclusión, el enfoque diagnóstico de las complicaciones hepáticas en enfermedades metabólicas debe ser

personalizado, combinando biomarcadores séricos, estudios de imagen avanzados y, en casos seleccionados, biopsia hepática. La integración de estas herramientas permite una evaluación más precisa, lo que es fundamental para guiar decisiones terapéuticas y mejorar los resultados clínicos (12).

Enfoques terapéuticos: cambios en el estilo de vida, manejo farmacológico y terapias emergentes

El manejo de las complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas requiere un enfoque integral que combine modificaciones en el estilo de vida, intervenciones farmacológicas y el análisis de terapias emergentes. Este abordaje multidimensional busca no solo tratar la enfermedad hepática, sino también abordar las causas subyacentes y prevenir la progresión hacia estadios más avanzados (13).

Cambios en el estilo de vida

La base del tratamiento para muchas complicaciones hepáticas, como la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), radica en las modificaciones del estilo de vida. La pérdida de peso, alcanzada mediante una combinación de dieta hipocalórica y actividad física regular, ha demostrado ser efectiva para reducir la esteatosis hepática, la inflamación y, en algunos casos, la fibrosis. Se recomienda una pérdida de peso del 7-10% del peso corporal total para lograr mejoras significativas en los parámetros hepáticos. Además, adoptar una dieta mediterránea, rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, así como en fibra, ha mostrado beneficios en la reducción de la acumulación de grasa hepática. Paralelamente, se desaconseja el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo, ya que exacerban el daño hepático (13).

Manejo farmacológico

En pacientes con enfermedades metabólicas y complicaciones hepáticas avanzadas, el tratamiento farmacológico puede ser necesario cuando las modificaciones en el estilo de vida no son suficientes o no son factibles. Actualmente, no existe un tratamiento farmacológico aprobado específicamente para la EHGNA o su forma más agresiva, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Sin embargo, se están utilizando medicamentos dirigidos a las comorbilidades asociadas. Por ejemplo, los agentes sensibilizadores a la insulina, como la metformina y las tiazolidinedionas, pueden ser útiles en pacientes con resistencia a la insulina. Los antioxidantes como la vitamina E han mostrado beneficios en algunos pacientes con EHNA, aunque su uso debe ser cuidadosamente evaluado debido a posibles efectos adversos. Además, los fármacos hipolipemiantes, como las estatinas, pueden ser utilizados para manejar dislipidemias asociadas sin aumentar el riesgo de daño hepático significativo (13,14).

Terapias emergentes

El campo de las terapias emergentes para las complicaciones hepáticas está en constante evolución. Actualmente, se están investigando múltiples agentes dirigidos a diferentes vías patogénicas de la EHGNA y EHNA. Entre ellos se incluyen moduladores del receptor FXR (farnesoide X), agonistas duales de GLP-1/GIP y agentes antifibróticos. Estas terapias prometen abordar no solo la acumulación de grasa hepática, sino también la inflamación y la fibrosis que caracterizan las etapas más avanzadas de estas enfermedades. Aunque muchos de estos tratamientos aún están en fases clínicas tempranas o intermedias, los resultados iniciales son prometedores (14).

En conclusión, el manejo de las complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas requiere una combinación estratégica de cambios en el estilo de vida, manejo farmacológico basado en evidencia y la incorporación futura de terapias emergentes. Este enfoque integral es esencial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes (14).

Prevención y manejo de complicaciones avanzadas, como hipertensión portal y carcinoma hepatocelular

La hipertensión portal y el carcinoma hepatocelular (CHC) son complicaciones avanzadas y graves en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a trastornos metabólicos, como la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario que integre estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno (15).

Prevención de la hipertensión portal y el carcinoma hepatocelular

La prevención primaria se centra en abordar los factores de riesgo metabólicos subyacentes, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el síndrome metabólico. Promover cambios en el estilo de vida, incluyendo una dieta saludable y ejercicio regular, es fundamental para prevenir la progresión de la enfermedad hepática hacia estadios avanzados. Además, el control estricto de comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar fibrosis hepática severa (15).

En pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, las estrategias de prevención secundaria incluyen el cribado regular para detectar CHC mediante ultrasonografía abdominal cada seis meses, con o sin determinación de alfafetoproteína (AFP). Asimismo, es crucial prevenir complicaciones de la hipertensión portal, como las hemorragias por varices esofágicas, mediante el uso de betabloqueantes no selectivos o ligadura endoscópica en pacientes con varices de alto riesgo (15).

Manejo de la hipertensión portal

El tratamiento de la hipertensión portal se basa en la reducción de la presión portal y la prevención de complicaciones asociadas. Los betabloqueantes no selectivos, como propranolol o carvedilol, son el pilar del tratamiento farmacológico. En casos de hemorragia aguda por varices, se requiere una intervención inmediata con terapias endoscópicas (ligadura o escleroterapia) combinadas con agentes vasoactivos, como terlipresina u octreótido. En situaciones refractarias, el uso de un derivado portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) puede ser necesario (16).

Además, es esencial tratar condiciones asociadas, como la ascitis y la encefalopatía hepática, mediante diuréticos, restricción de sodio y lactulosa, respectivamente. El trasplante hepático sigue siendo una opción definitiva para pacientes con cirrosis descompensada (16).

Manejo del carcinoma hepatocelular

El tratamiento del CHC depende del estadio tumoral y del estado funcional del hígado. Las opciones incluyen resección quirúrgica, ablación percutánea (radiofrecuencia o microondas) y trasplante hepático en pacientes seleccionados. Para tumores no resecables o avanzados, las terapias sistémicas como los inhibidores de tirosina cinasa (sorafenib o lenvatinib) y los tratamientos inmunoterapéuticos han mostrado beneficios en la supervivencia (16).

Perspectivas futuras y retos en el manejo de complicaciones hepáticas asociadas a enfermedades metabólicas

El manejo de las complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas representa un desafío creciente en la práctica clínica, dado el aumento global en la prevalencia de estas patologías. En este contexto, es crucial explorar las perspectivas futuras y los retos inherentes al diagnóstico y tratamiento de estas condiciones, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes (17).

Uno de los principales retos radica en el diagnóstico temprano y preciso de las complicaciones hepáticas, como la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) o la cirrosis asociada. Aunque las herramientas diagnósticas han avanzado significativamente, persisten limitaciones en términos de accesibilidad, costo y sensibilidad. En este sentido, el desarrollo de biomarcadores no invasivos más específicos y asequibles podría transformar el abordaje clínico, permitiendo una detección más temprana y una monitorización más eficiente de la progresión de la enfermedad (17).

Desde el punto de vista terapéutico, la ausencia de tratamientos farmacológicos aprobados específicamente para el manejo de EHNA y otras complicaciones hepáticas metabólicas sigue siendo un obstáculo. La investigación actual se centra en identificar dianas terapéuticas innovadoras que puedan abordar los mecanismos subyacentes de estas enfermedades, como el estrés oxidativo, la inflamación crónica y la disfunción mitocondrial. Ensayos clínicos en curso con fármacos dirigidos a estos procesos ofrecen una esperanza tangible para el desarrollo de terapias más efectivas en el corto y mediano plazo (17).

Otro desafío importante es la implementación de enfoques integrales que combinen estrategias farmacológicas con intervenciones en el estilo de vida, como la dieta, el ejercicio físico y el manejo del peso corporal. La adherencia a estas intervenciones sigue siendo un problema significativo, subrayando la necesidad de programas educativos personalizados y un apoyo continuo por parte del equipo multidisciplinario (18).

En términos de políticas de salud pública, es imprescindible promover estrategias preventivas que aborden los factores de riesgo metabólico desde una perspectiva poblacional. Esto incluye campañas de sensibilización sobre la

importancia de una alimentación equilibrada, el aumento de la actividad física y la reducción del consumo de alcohol y tabaco. Asimismo, es fundamental garantizar el acceso equitativo a los servicios de salud y a las herramientas diagnósticas y terapéuticas necesarias para tratar estas condiciones (18).

Finalmente, la investigación traslacional y colaborativa desempeñará un papel clave en superar los retos actuales. La integración de datos genómicos, proteómicos y metabolómicos, junto con el uso de inteligencia artificial, tiene el potencial de revolucionar tanto el diagnóstico como el tratamiento personalizado de las complicaciones hepáticas en enfermedades metabólicas (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, las complicaciones hepáticas en pacientes con enfermedades metabólicas representan un desafío significativo tanto para el diagnóstico como para el manejo clínico. Estas afecciones, que incluyen patologías como la esteatosis hepática no alcohólica, la cirrosis y las alteraciones hepáticas asociadas a trastornos metabólicos hereditarios, requieren un enfoque multidisciplinario que combine herramientas diagnósticas avanzadas con estrategias terapéuticas individualizadas. La identificación temprana de factores de riesgo y biomarcadores específicos es crucial para prevenir la progresión del daño hepático y mejorar los resultados a largo plazo. Asimismo, la implementación de cambios en el estilo de vida, como la modificación de la dieta y el aumento de la actividad física, junto con el uso de tratamientos farmacológicos dirigidos, constituye la piedra angular del manejo integral. Es fundamental fomentar investigaciones futuras que profundicen en los mecanismos subyacentes de estas complicaciones y en el desarrollo de terapias innovadoras. De esta manera, será posible optimizar la atención médica y reducir la carga asociada a estas enfermedades en la población afectada. En última instancia, un abordaje basado en la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento personalizado permitirá mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes y disminuir el impacto socioeconómico de estas patologías.

REFERENCIAS

1. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, 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 Jan;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
5. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;10(11):686-90. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
6. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;17(7):387-388. doi: 10.1038/s41575-020-0316-6.
7. Gines P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. doi:10.1016/S0140-6736(21)01374-X
8. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
9. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
10. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
11. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-397.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043
12. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006
13. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide Safety and Efficacy in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (LEAN): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X

14. Vilar E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-457.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.034
15. Allaire M, Thabut D. Portal hypertension and variceal bleeding in patients with liver cancer: Evidence gaps for prevention and management. *Hepatology*. 2024 Jan 1;79(1):213-223. doi: 10.1097/HEP.0000000000000291.
16. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022 Oct 15;400(10360):1345-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.
17. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;19(3):580-589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
18. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Jan 1;26(2):206-237. doi: 10.2741/4892.