

Maestría en

**NUTRICIÓN Y DIETÉTICA CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES METABÓLICAS,
OBESIDAD Y DIABETES**

**Tesis previa a la obtención de título de
Magíster en Nutrición y Dietética con mención en
Enfermedades Metabólicas, Obesidad y Diabetes**

AUTOR: Dra. Daniela A. Ortiz

TUTOR: Dra. Gabriela Loza

Relación entre Obesidad Grado I–II e Hígado Graso no Alcohólico. Revisión
narrativa

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Daniela Alexandra Ortiz Sánchez declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes.

FIRMA AUTOR

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo Gabriel Loza, certifico que conozco a la autora del presente trabajo de titulación Daniela Alexandra Ortiz Sánchez, siendo la responsable exclusiva tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

.....

Dra. Gabriela Loza

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

A mi hija, mi razón más grande para esforzarme cada día, y a mi esposo, mi compañero y mi apoyo incondicional en cada etapa de este camino. Todo lo que soy y logro lleva su huella.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi hija, por ser la luz que impulsa cada uno de mis esfuerzos, y a mi esposo, por su paciencia, su apoyo constante y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles de este proceso. Este logro también es de ustedes.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
RESUMEN	1
SUMMARY	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. MARCO TEORICO.....	10
3.1 Antecedentes de la Investigación (Estado del Arte)	10
3.1.1 Evolución de la Prevalencia Global	10
3.1.2 Hitos en el Diagnóstico no Invasivo.....	11
3.1.3 Cambio de Paradigma en la Nomenclatura de NAFLD a MASLD	11
3.2 Eje Fisiopatológico y Clínico: Fisiología del Tejido Adiposo.....	12
3.2.1 Hipertrofia e Hiperplasia Adipocitaria.....	13
3.2.2 El Adipocito como Órgano Endocrino: Secreción.....	14
3.2.3 Lipólisis Disfuncional: El Flujo Excesivo de Ácidos Grasos Libres	15
3.3 Patogénesis del hígado graso no alcohólico	16
3.3.1 Teoría de los “múltiples impactos” (multiple-hit hypothesis)	17
3.3.1.1 Primer impacto: acumulación de triglicéridos y esteatosis	17
3.3.1.2 Impactos sucesivos: estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inmunidad innata.....	17
3.3.2. Resistencia a la insulina hepática.....	18
3.3.3. Lipotoxicidad y apoptosis hepatocitaria	19
3.4 La Conexión Obesidad-Hígado: El Vínculo Metabólico	20
3.4.1 Grasa visceral vs. grasa subcutánea: por qué la cintura predice mejor el EHGNA	21
3.4.2 Síndrome metabólico: hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2 como potenciadores del daño hepático.....	22
3.4.3 Disbiosis intestinal y eje intestino-hígado: endotoxinas y activación de Kupffer	22
3.5 Historia Natural y Progresión de la Enfermedad.....	23
3.5.1 Esteatosis simple: características y reversibilidad	24
3.5.2 Esteatohepatitis no Alcohólica: el paso hacia la inflamación crónica.....	24
3.5.3 Fibrogénesis: activación de células esteladas hepáticas y progresión a cirrosis.	25
3.6 Bases Conceptuales y Definiciones Técnicas.....	27
3.6.1 Índice de Masa Corporal y fenotipos: “obeso metabólicamente sano” vs. “delgado con hígado graso”	27

3.6.2 Biomarcadores de fibrosis: FIB-4 y APRI	29
3.6.3 Esteatosis: cuantificación histológica vs. radiológica.....	30
3.7 Marco legal, bioético y de salud pública	31
3.7.1 Bases legales y bioéticas	31
3.7.2 Declaración de Helsinki: ética en la revisión de datos de pacientes.....	32
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
5. OBJETIVOS	39
5.1 OBJETIVO GENERAL	39
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
6. HIPÓTESIS	39
7. METODOLOGIA.....	39
8. RESULTADOS	43
9. DISCUSIÓN.....	50
10. CONCLUSIÓN.....	56
11. RECOMENDACIONES	57
12. BIBLIOGRAFIA.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntesis comparativa de las tres etapas.....	26
Tabla 2. Ecuación booleana de búsqueda.....	40
Tabla 3. Diagrama de flujo PRISMA.....	42
Tabla 4. Síntesis de estudios sobre prevalencia de EHGNA.....	43
Tabla 5. Síntesis de estudios sobre magnitud de la asociación obesidad-EHGNA.....	45
Tabla 6. Criterios de clasificación de la calidad metodológica	48
Tabla 7. Calidad metodológica de los estudios incluidos	48

RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología que también se puede hallar en personas con obesidad metabólicamente saludable o en fenotipos no obesos, lo que refuerza la necesidad de una evaluación clínica más amplia y no restringida a la masa corporal. Objetivo: Analizar la relación entre la obesidad grado I-II y la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en población adulta, mediante una revisión narrativa de la evidencia científica publicada en los últimos cinco años.

Metodología: Se efectuó una búsqueda bibliográfica en bases de datos, como PubMed, Scopus y SciELO, seleccionando trabajos relacionados con obesidad y EHGNA en adultos. La información se organizó con base en evidencia epidemiológica, fisiopatológica y clínica, destacando la prevalencia, los mecanismos asociados y las estrategias de evaluación incluyendo criterios de inclusión y exclusión. Resultados: los estudios observados demuestran que la obesidad grado I–II se encuentra relacionada de forma consistente con una frecuencia mayor de EHGNA, así como con un aumento del riesgo de progresión a fibrosis y deterioro cardiometabólico. La adiposidad visceral, la resistencia a la insulina, la lipotoxicidad y el proceso inflamatorio fibroso son los mecanismos implicados. Asimismo, los hallazgos recientes sugieren que el índice de masa corporal, aunque útil, no es suficiente para estimar de forma integral el riesgo hepático, debido a la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad. Conclusión: La obesidad grado I–II es un factor importante en el desarrollo y la progresión de la EHGNA en el adulto. Los resultados respaldan la relevancia del cribado prematuro, la estratificación del riesgo y el enfoque multidisciplinario, integrando nutrición, hepatología y endocrinología, para prevenir complicaciones hepáticas y metabólicas.

Palabras clave: Obesidad, Hígado graso no alcohólico, Esteatosis hepática, Revisión narrativa

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition that can also be found in individuals with metabolically healthy obesity or in non-obese phenotypes, reinforcing the need for a broader clinical evaluation that is not restricted to body mass. Objective: To analyze the relationship between grade I-II obesity and the presence of non-alcoholic fatty liver disease in the adult population, through a narrative review of the scientific evidence published in the last five years.

Methodology: A literature search was conducted in databases such as PubMed, Scopus, and SciELO, selecting studies related to obesity and NAFLD in adults. The information was organized based on epidemiological, pathophysiological, and clinical evidence, highlighting prevalence, associated mechanisms, and evaluation strategies, including inclusion and exclusion criteria. Results: The reviewed studies demonstrate that grade I–II obesity is consistently associated with a higher frequency of NAFLD, as well as an increased risk of progression to fibrosis and cardiometabolic deterioration. Visceral adiposity, insulin resistance, lipotoxicity, and the fibrotic inflammatory process are the mechanisms involved. Furthermore, recent findings suggest that body mass index, while useful, is not sufficient to comprehensively estimate liver risk due to the phenotypic heterogeneity of the disease. Conclusion: Grade I–II obesity is an important factor in the development and progression of NAFLD in adults. The results support the relevance of early screening, risk stratification, and a multidisciplinary approach, integrating nutrition, hepatology, and endocrinology, to prevent liver and metabolic complications.

Keywords: Obesity, Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Narrative review

1. INTRODUCCIÓN

La OMS en el 2022 reportó que 2.5 millones de adultos presentaron sobrepeso y 887.5 millones obesidad (Organizacion Mundial de la Salud, 2024). Según la Comisión Europea, la prevalencia del sobrepeso y la obesidad oscila entre el 36,9 % y el 56,7 % para las mujeres y entre el 51 % y el 69,3 % para los hombres en sus países miembros (Boden & Salehi, 2013).

La prevalencia de obesidad fue del 31% en Asia y África y de hasta del 67% en las Américas (Organizacion Mundial de la Salud, 2024).

La obesidad tiene un tasa de crecimiento mayor en América Latina comparado a la de Europa y Estados Unidos. En México, el 31% de los jóvenes de entre 12 y 19 años padecen obesidad, en Perú, la obesidad juvenil ha aumentado en un 23,8%, mientras que en Colombia se considera un importante factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 (Cisneros Caicedo, Garces Bravo, & Ganchozo Zambrano, 2021).

En el Ecuador, el crecimiento de la obesidad es sostenido. El portal Edición Médica, alerta que el 63,6 % de los adultos presentan sobrepeso, con predominio femenino. (Castelo Rivas, Cedeño Romero, Cruzate Rodriguez, & Cofre Rodriguez, 2023).

La obesidad es una enfermedad crónica, recurrente, multifactorial caracterizada por un desequilibrio de energía, definida como el acumulo anormal de tejido adiposo en relación con el peso, perjudicial para la salud. Es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hepáticas y algunos tipos de cáncer, con repercusiones biológicas, psicológicas y sociales (Kaufer Horwitz & Pérez Hernández, 2021).

La enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico es la hepatopatía que con más frecuencia se asocia a la obesidad. Comprende un abanico de alteraciones que van desde la esteatosis sin inflamación hasta la esteatohepatitis no alcohólica que, a su vez, es una causa principal de patologías más graves como cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (Salmerón & Carazo , 2014).

Es bien conocida la asociación de la enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico (EHGNA) con la obesidad, la hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la dislipidemia, de tal manera que no sorprende su relación y la resistencia a la insulina (RI). Esta última deriva de la infiltración por macrófagos al tejido adiposo visceral, en donde se desencadena una respuesta inflamatoria, con la subsecuente secreción de adipoquinas con efectos pro inflamatorios y fibróticos. Este fenómeno se potencia en el hígado de tal forma que tanto por vía sistémica como intra hepática, existiría un exceso de citoquinas pro inflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6 (Kohata, Fujiwara, Machida, Okazaki, & Yamagami, 2012).

Múltiples factores estarían implicados en el proceso inicial de la inflamación en el tejido adiposo que incluyen isquemia relativa y la producción de hipoxia inducida por factor 1, microflora intestinal selectiva, respuesta inflamatoria mediada por microflora y hormonas como leptinas. Una consecuencia importante de la RI es el aumento de la actividad lipolítica y liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación, de donde son captados por el hepatocito e inducen lipotoxicidad. La RI también permite potenciar la sensibilidad a la insulina en su efecto lipogénico en el hígado (Gruen, Hao, & Piston, 2007).

La diferencia entre esteatosis y esteatohepatitis radica en el mayor grado de apoptosis e inflamación asociados a balonamiento celular. La enfermedad hepática

por hígado graso no alcohólico está relacionada con mayor propensión al desarrollo de cirrosis. Diversos mecanismos estarían implicados en la injuria celular que incluye lipotoxicidad por liberación de ácidos grasos libres (AGL), stress oxidativo (SO), stress de retículo endoplásmico (RE) y activación del sistema inmune y de citoquinas, que se traducen en daño celular. Existen diferentes fuentes de stress oxidativo SO: la EHNA se asocia a daño mitocondrial y alteración en el transporte de electrones; y activación del citocromo P450 capaz de generar oxígeno reactivo. Finalmente, la progresión de la enfermedad es consecuencia del desbalance entre injuria, reparación y fibrosis (Kohata, Fujiwara, Machida, Okazaki, & Yamagami, 2012).

Existe una clara relación entre el grado de obesidad y la prevalencia de la enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico, que puede superar el 80 % en obesidad mórbida (IMC superior a 40) (Lazo, Hernaez, Eberhardt, & Bonekamp, 2013). Sin embargo, la prevalencia de la esteatohepatitis no se conoce con exactitud y puede cambiar dependiendo de los criterios histológicos empleados en el diagnóstico.

La relación entre la esteatosis hepática y el grado de obesidad no es total. Estudios recientes evidencian que la prevalencia de la EHGNA en individuos con sobrepeso u obesidad leve es más elevada de lo que se ha visto hace pocos años (Pagadala & McCullough, 2012) y, por otra parte, entre un 10 y un 20 % de los obesos mórbidos no llegan a desarrollar EHGNA. Evidenciando, factores independientes del grado de obesidad que contribuyen a la génesis y evolución de la EHGNA (Salmerón & Carazo, 2014).

A pesar de que, la literatura documenta de manera amplia la relación entre la obesidad severa y la esteatosis, existe una necesidad de ahondar en la caracterización

de pacientes con grados moderados de la EHGNA, específicamente en la obesidad grado I y II.

La presente investigación tiene como objetivo evaluar la literatura científica disponible de manera sistemática sobre la asociación entre obesidad grado I–II (IMC 30.0–39.9 kg/m²) y la presencia, prevalencia o severidad de la enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico en población adulta, exponiendo una visión basada en datos concretos que pueda contribuir al conocimiento de esta relación.

2. JUSTIFICACIÓN

La obesidad constituye uno de los principales problemas de salud pública del siglo, asociada estrechamente con alteraciones cardíacas y metabólicas que incrementan el riesgo de otras ECNT como dislipidemia, hipertensión arterial y Diabetes Mellitus tipo 2 (Drożdż, Álvarez Pitti, & Wójc, 2021). En este contexto, la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, se ha consolidado como la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica y un componente central como factor de riesgo metabólico (Chan W. , 2023), (Younossi, Kalligeros, & Henry, 2024). Su relevancia clínica adicional al compromiso hepático, se relaciona con un incremento en el riesgo cardiovascular, principal causa de mortalidad en esta población (Zheng, Sechi, & Pio, 2024), (Lee, Lee, & Kim, 2023).

Es de interés estudiar a individuos con obesidad grado I y grado II ya que, esta condición se sitúa en un punto crítico de la historia natural de la enfermedad. La literatura científica enfatiza que la EHGNA debe entenderse como un continuo que va desde la obesidad hacia el síndrome metabólico y la diabetes, lo que favorece su identificación temprana y el diseño de intervenciones dirigidas (Godoy-Matos, Silva, & Valerio, 2020). Asimismo, las tendencias epidemiológicas nos indican que la prevalencia de EHGNA sigue en aumento y que la expansión paralela de la obesidad y la diabetes tipo 2 podría intensificarse en los próximos años (Wong, Eksted, & Lai, 2023), (Younossi, Kalligeros, & Henry, 2024). Por esto, centrar el estudio en individuos con obesidad grado I y grado II permite analizar una fase en la que la enfermedad aún de manera potencial puede ser reversible o modificable a través de una intervención oportuna.

Así mismo, la evidencia científica reciente respalda que la magnitud de la obesidad influye en la estratificación del riesgo hepático. En pacientes con EHGNA, el grado de obesidad afecta el resultado de las pruebas no invasivas para detectar fibrosis avanzada, y una estrategia progresiva puede mejorar la identificación de casos en sujetos con un mayor Índice de Masa Corporal (Chouik & Aubin, 2024). En este sentido, las guías clínicas recomiendan la búsqueda activa de fibrosis mediante pruebas no invasivas en individuos con factores cardíacos y metabólicos, especialmente en presencia de obesidad o diabetes tipo 2. En particular esta perspectiva es pertinente en población con obesidad grado I y grado II, en la que la detección precoz puede modificar el pronóstico antes de la progresión a fibrosis significativa, cirrosis o carcinoma hepatocelular, (Younossi, Kalligeros, & Henry, 2024).

La pertinencia de este tema también se sustenta en la relación estrecha entre EHGNA y comorbilidades metabólicas. La literatura indica que la EHGNA se asocia con mayor riesgo de debut diabético, enfermedad renal crónica, sarcopenia y otros desenlaces extrahepáticos, además de una menor calidad de vida y mayor utilización de recursos sanitarios (Younossi, Kalligeros, & Henry, 2024). De forma complementaria, se ha descrito que la presencia de diabetes y de grasa visceral elevada se asocia con fibrosis hepática significativa en pacientes con EHGNA (Kumar, Arora, & Sharma, 2024), mientras que los componentes metabólicos como hipertensión, hiperglucemia e hipertrigliceridemia se vinculan con mayor riesgo de mortalidad en esta población (Zeng, Wang, & Yuan, 2024). Por lo tanto, el estudio de la obesidad grado I–II con EHGNA es de especial utilidad para conocer cómo se organizan y expresan estos factores en etapas menos avanzadas de la enfermedad.

Otro elemento importante es la necesidad de estrategias preventivas y terapéuticas orientadas al estilo de vida y el control de comorbilidades. Las revisiones y guías recientes coinciden en que la modificación del estilo de vida (incluyendo pérdida de peso, cambios dietéticos y actividad física) continua siendo la piedra angular del manejo de EHGNA (Chan W. , 2023), (Younossi, Kalligeros, & Henry, 2024). Además en pacientes obesos con EHGNA, la evaluación integral debe tomar en cuenta el riesgo cardiovascular y el uso adecuado de herramientas no invasivas para seleccionar a quienes necesitan seguimiento especializado (Chan W. , 2023), (Pereira, de Barros, & Guarana, 2024). En este sentido, una investigación que se centre en obesidad grado I–II y EHGNA no solo tiene valor descriptivo, sino también aplicabilidad clínica, al contribuir a delimitar perfiles de riesgo y orientar decisiones de tamizaje y manejo temprano.

Por último, esta investigación se justifica porque la EHGNA es una enfermedad prevalente, heterogénea y clínicamente relevante, cuya carga seguirá aumentando si no se refuerzan las estrategias de detección e intervención tempranas (Younossi, Kalligeros, & Henry, 2024), (Wong, Eksted, & Lai, 2023). Estudiarla en personas con obesidad grado I–II permite abordar una población clave para la prevención secundaria y primaria, en la que aún existe margen para reducir progresión hepática y complicaciones cardíacas y metabólicas. En conclusión, el estudio de esta relación proporciona una base científica para mejorar la identificación de riesgo, optimizar el empleo de pruebas no invasivas y reforzar el enfoque multidisciplinario en una enfermedad de alta y creciente importancia para la salud (Chan W. , 2023).

3. MARCO TEORICO

3.1 Antecedentes de la Investigación (Estado del Arte)

3.1.1 Evolución de la Prevalencia Global

En la última década, la EHGNA ha pasado a ser la enfermedad hepática crónica más común en el mundo, al mismo ritmo que la pandemia global de obesidad. Los estudios estiman que la prevalencia mundial aumentó alrededor de 25–26% antes de 2005 a más del 38% después de 2016, fenómeno directamente atribuido al incremento de obesidad grado I–II y diabetes tipo 2 (Teng & Huang, 2023). Sin embargo, los datos de estos estudios deben interpretarse con cautela, ya que los datos provenían de sólo 17 países, por lo que no está claro si las estimaciones de este estudio son un verdadero reflejo de la prevalencia a nivel mundial. La escasa cantidad de estudios pone en relieve la necesidad de mejorar la recopilación de datos de regiones como África, Oceanía y Sudamérica, de las que no había. Otra investigación reunió información de 245 estudios (2.699.627 individuos) estimando la prevalencia global de EHGNA en un 29,8% (Le , Yeo YH, & Li , 2022).

Un metaanálisis de gran escala publicado en *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* mostró que entre el 70–75% de los individuos con sobrepeso u obesidad presentan EHGNA, incluso en ausencia de obesidad mórbida, resaltando el papel central de la obesidad leve y moderada en la fisiopatología hepática. En la región de las Américas, la prevalencia supera el 40 %, coincidiendo con las mayores tasas de obesidad abdominal. (Quek, Chan, & Wong , 2023).

Las proyecciones epidemiológicas sugieren que si las tendencias actuales no cambian, la prevalencia de EHGNA superará el 45% de la población adulta mundial para

el 2030, convirtiéndose en la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (Teng, Cheng, Huang, & Chan, 2022).

3.1.2 Hitos en el Diagnóstico no Invasivo

La biopsia hepática ha sido considerada históricamente como el patrón de referencia para el diagnóstico y la estadificación de la EHGNA. Sin embargo, sus limitaciones (invasividad), riesgo de complicaciones y error de muestreo impulsaron el desarrollo de métodos no invasivos (Guanlin, Zhang, & Lin, 2022).

Desde el año 2015, se han validado mediante múltiples revisiones sistemáticas el uso de elastografía hepática por vibración controlada (FibroScan) y la elastografía por resonancia magnética (MRE) como herramientas fiables para la evaluación de fibrosis avanzada. Al mismo tiempo, biomarcadores séricos como FIB-4 y NFS han demostrado un alto valor predictivo negativo, que permite estratificar el riesgo sin necesidad de recurrir a la biopsia (Anandraj, Emil Mózes, Ajmer Jayaswal, & Bossuyt, 2021).

Las guías internacionales en la actualidad, recomiendan un enfoque escalonado, con combinación de biomarcadores y elastografía, especialmente en pacientes obesos grado I-II de atención primaria. (Kechagias, Ekstedt, Simonsson, & Nasr , 2022).

3.1.3 Cambio de Paradigma en la Nomenclatura de NAFLD a MASLD

En 2023, un consenso internacional liderado por sociedades como la AASLD y la EASL propuso cambiar el término NAFLD por MASLD (en inglés, Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease). El cambio elimina el enfoque “por exclusión” y reconoce que la disfunción metabólica (especialmente la obesidad) es el eje etiológico central (Rinella, Lazarus, Ratziu, & Villota Rivas, 2023).

La obesidad grado I–II cumple los criterios diagnósticos de MASLD incluso sin consumo significativo de alcohol, lo que refuerza su papel como detonante metabólico primario. Este paradigma permite integrar el diagnóstico hepático en estrategias cardiovasculares y endocrinológicas (Kheong Chan, Huat Chuah, Bhavani Rajaram, & Ling Lim, 2023).

3.2 Eje Fisiopatológico y Clínico: Fisiología del Tejido Adiposo en la Obesidad

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, lo cual estimula la expansión del tejido adiposo como mecanismo de amortiguación del exceso de nutrientes (Marcelin, Silveira, Bhering Martins, & Ferreira, 2019). Más allá de funcionar como una mera reserva energética, este tejido opera como un órgano endocrino activo que afecta la homeostasis metabólica y la inflamación sistémica. La expansión del tejido adiposo en el contexto de la obesidad produce alteraciones fisiopatológicas fundamentales, entre ellas la hipoxia celular, la alteración de la secreción de adipoquinas y la lipólisis anómala, lo que propicia la aparición de comorbilidades tales como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (Unamuno, Gómez, Rodríguez, & Becerril, 2018).

En la obesidad, la fisiología del tejido adiposo se caracteriza por una compleja remodelación que altera su capacidad de almacenamiento de lípidos y secreción de factores reguladores. Bajo condiciones fisiológicas, el tejido adiposo blanco (TAB) se expande por hipertrofia (aumento del tamaño de los adipocitos) o hiperplasia (aumento del número de adipocitos), pero en la obesidad crónica, esta expansión desregulada induce inflamación de bajo grado, fibrosis y disfunción (Kawai, Autieri, & Scal, 2021). En estudios tanto en modelos humanos como murinos se muestra que la acumulación excesiva (Koenen, Hill, & Coh, 2021) de la grasa visceral, más que la subcutánea, es la que agrava estas alteraciones, fomentando la infiltración de células inmunes y la

liberación de citoquinas proinflamatorias. Por el contrario, la expansión subcutánea es menos perjudicial, pero igualmente contribuye a la hipoxia y la inflamación en la obesidad severa (Porro, Genchi , Cignarelli, Natalicchio, & Laviola, 2021) . Esta disfunción no sólo limita la capacidad de almacenamiento lipídico, sino que genera un flujo ectópico de metabolitos que repercute en órganos distantes como el hígado y el sistema (Reyes, Fos, Serra, Herrero , & Sánchez, 2021)

El tejido adiposo ha dejado de ser considerado un simple reservorio energético para ser reconocido como un órgano metabólico, endocrino e inmunológicamente activo, desempeñando un papel central en la homeostasis energética y en la fisiopatología de la obesidad y sus complicaciones metabólicas, como el hígado graso no alcohólico (Guilherme & Virbasius, 2008).

En la obesidad grado I–II (IMC 30–39,9 kg/m²), el tejido adiposo experimenta una expansión cuantitativa y cualitativa que induce cambios estructurales, metabólicos e inflamatorios profundos. Estos cambios producen una disfunción adiposa (“adiposopatía”) que funciona como detonante sistémico de resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado y alteraciones metabólicas hepáticas (Palma, Pronio, & Romeo, 2022).

3.2.1 Hipertrofia e Hiperplasia Adipocitaria

La hipertrofia adipocitaria, que es el aumento del volumen de los adipocitos maduros, es la que predomina en la obesidad temprana y está asociada con una mayor propensión a la disfunción metabólica comparada con la hiperplasia, que implica el reclutamiento de preadipocitos y se observa en individuos “metabólicamente sanos” (Muir, Neeley, Meyer, & Baker, 2016). La hipertrofia en pacientes obesos induce estrés mecánico en el tejido adiposo, lo que disminuye la densidad capilar en un 44% y el flujo sanguíneo, generando hipoxia relativa con niveles de pO₂ inferiores a los de individuos

no obesos (Engin, 2017). La hipoxia se ve agravada por el crecimiento del tejido graso, que sobrepasa la capacidad angiogénica y lleva a la estabilización de la subunidad HIF-1 α (factor inducible por hipoxia), el cual activa vías proinflamatorias y reduce la diferenciación de preadipocitos a adipocitos (Michailidou, 2019).

La hiperplasia, en cambio, se asocia con una menor fibrosis y una mayor sensibilidad a la insulina, ya que permite una expansión más saludable del tejido (Muir, Neeley, Meyer, & Baker, 2016). Sin embargo, en obesidad avanzada, ambos procesos confluyen en la hipoxia tisular, la cual promueve la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales, inhibe la migración de macrófagos y favorece la polarización hacia fenotipos proinflamatorios (Engin, 2017). Al comparar depósitos, el tejido visceral presenta mayor hipoxia e hipertrofia que el subcutáneo, lo cual acelera fibrosis y resistencia a la insulina (Porro, Genchi, Cignarelli, Natalicchio, & Laviola, 2021). En esferoides de adipocitos hipertróficos (un modelo *in vitro*), la hipoxia induce inflamación y alteraciones mitocondriales, mimetizando la disfunción observada *in vivo* (Leung, Jun, & Kim, 2022). De este modo, la hipoxia no es únicamente una consecuencia de la expansión, sino un impulsor patogénico que perpetúa la inflamación y la fibrosis, independientemente del grado de obesidad (Trayhurn & Yousef, 2015) (Trayhurn & Alomar, 2015).

3.2.2 El Adipocito como Órgano Endocrino: Secreción

Los adipocitos actúan como órgano endocrino que libera adipoquinas, moléculas pleiotrópicas que controlan el metabolismo, el apetito, la inflamación y la homeostasis energética (Unamuno, Gómez, Rodríguez, & Becerril, 2018). Las dos más importantes, leptina y adiponectina representan dos polos funcionales opuestos: la leptina aumenta normalmente con la expansión grasa, mientras que la adiponectina tiende a disminuir en obesidad (Baldelli, Aiello, Mansilla, & Campaci, 2024).

La adiponectina desempeña una función protectora, relacionada con un control metabólico más adecuado, una mayor sensibilidad a la insulina y unos efectos favorables sobre el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa (Baldelli, Aiello, Mansilla, & Campaci, 2024). Por el contrario, en la obesidad el exceso de leptina se asocia a resistencia a la leptina, por lo que la señal anorexigénica y homeostática se atenúa, a pesar de las elevadas concentraciones circulantes (White, 2023). Este patrón produce una desregulación endocrina en la que el tejido adiposo pierde su función como regulador fino del equilibrio energético y pasa a contribuir a un entorno proinflamatorio y cardiometabólicamente desfavorable (Gliniak, Pedersen, & Scherer, 2023).

Además, la relación adiponectina/leptina se ha propuesto como un marcador funcional de disfunción del tejido adiposo e inflamación metabólica (Baldelli, Aiello, Mansilla, & Campaci, 2024). Si se observa una disminución de esta relación, normalmente se está en presencia de un estado en el que predomina la señalización desfavorable asociada a obesidad, síndrome metabólico y riesgo cardiometabólico (Baldelli, Aiello, Mansilla, & Campaci, 2024). A esto se suma que la hipoxia y la fibrosis adiposa pueden alterar la producción y liberación de adipocinas, lo que refuerza el círculo de disfunción endocrina (Ali, Hassan, Masrur, Bianco, & Naquiallah, 2021). Juntamente, el adipocito obeso no sólo almacena más grasa, sino que reprograma su perfil secretor a uno menos protector y más dañino para el metabolismo sistémico (White, 2023).

3.2.3 Lipólisis Disfuncional: El Flujo Excesivo de Ácidos Grasos Libres

La lipólisis adiposa normal permite liberar energía cuando el organismo la necesita, pero en obesidad este proceso puede estar inadecuadamente regulado, aumentando la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación (Li & Anggraini Ngandiri, 2022). La literatura reciente muestra que la acción de la insulina sobre el tejido

adiposo está deteriorada en la obesidad, reduciendo su capacidad para suprimir la salida de ácidos grasos y favoreciendo el exceso de AGL circulantes (Shuaho & Jensen , 2025).

Ese exceso de AGL tiene consecuencias. El tejido adiposo, especialmente el visceral, puede dar lugar a un flujo de lípidos al hígado a través de la circulación portal que favorece la lipotoxicidad hepática, la resistencia a la insulina y la progresión de enfermedad metabólica hepática (Hu, Cassim, Zhu, & Xiao-Li, 2024). En este sentido la disfunción lipolítica no es solo “quemar más grasa”, sino perder el control fisiológico sobre la salida de lípidos desde el adipocito a órganos no adiposos (Li & Anggraini Ngandiri, 2022). Si esta fuga lipídica se prolonga en el tiempo, el hígado se ve expuesto a una carga excesiva de sustratos grasos que favorecen la acumulación ectópica y alteraciones metabólicas (Hu, Cassim, Zhu, & Xiao-Li, 2024).

La evidencia más reciente también indica que la inflamación adiposa, la fibrosis y el tamaño adipocitario están relacionados con esta anomalía de la supresión de liberación de ácidos grasos por insulina (Gliniak, Pedersen , & Scherer, 2023). O sea, un tejido adiposo agrandado, fibrosado y metabólicamente estresado pierde eficiencia para almacenar lípidos de forma segura y libera más AGL de forma inapropiada (Shuaho & Jensen , 2025). Asimismo, se ha descrito que un regulador adipocitario como ATF3 puede funcionar como “freno” ante el desbordamiento lipolítico y la progresión de daño hepático metabólico, resaltando la conexión directa entre adiposo e hígado (Hu, Cassim, Zhu, & Xiao-Li, 2024).

3.3 Patogénesis del hígado graso no alcohólico

Hoy se concibe la patogénesis de la EHGNA como un proceso multifactorial en el que la esteatosis inicial se asocia con alteraciones metabólicas, estrés organelar y activación inmunitaria que impulsan la progresión a esteatohepatitis, fibrosis y, en los casos más avanzados, cirrosis (Bo, Gao, Yao, Shao, & Wang, 2024). En la literatura

reciente se sigue empleando la idea de “hipótesis de los múltiples golpes”, si bien muchos autores ya la plantean como una red de eventos interconectados más que como una secuencia lineal (Alam, Kumar Datta, Alam, & Jahid, 2024).

3.3.1 Teoría de los “múltiples impactos” (multiple-hit hypothesis)

3.3.1.1 Primer impacto: acumulación de triglicéridos y esteatosis

La esteatosis hepática es el primer evento metabólico más evidente y se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en el interior del hepatocito (Marušić, Paić, Knobloch, & Liberati, 2021). Sin embargo, esta acumulación no debe interpretarse como un fenómeno pasivo o benigno, el exceso de lípidos refleja un desequilibrio entre ingreso de ácidos grasos, lipogénesis de novo, oxidación y exportación de triglicéridos (Geng, Nico, & Meijer, 2021). En años recientes, varios autores resaltan que la esteatosis en sí no explica toda la enfermedad, pero sí crea la plataforma biológica para impactos sucesivos (Bo, Gao, Yao, Shao, & Wang, 2024).

3.3.1.2 Impactos sucesivos: estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inmunidad innata

Una vez que se ha establecido la esteatosis, se activan múltiples vías de daño. Entre los mecanismos más consistentes en la progresión de la EHGNA se encuentran el estrés oxidativo y el daño mitocondrial. Los cambios en la oxidación de ácidos grasos y la pérdida de calidad mitocondrial propician la formación de especies reactivas de oxígeno, la peroxidación lipídica y el daño celular (Fromenty & Roden, 2023). Al mismo tiempo, el exceso de productos lipídicos oxidativos puede activar las células de Kupffer, las células estrelladas hepáticas y otros elementos de la respuesta inflamatoria innata (Dallio, Sangineto, & Romeo, 2021).

La inmunidad innata desempeña un papel central en la transición de la simple esteatosis a la esteatohepatitis. Los hallazgos más recientes indican que hay una activación continua de rutas inflamatorias que se disparan a partir de lípidos oxidados, estrés oxidativo y señales de daño celular, creando un círculo vicioso entre la inflamación y la lesión de las células hepáticas (Geng, Nico, & Meijer, 2021). Juntos, el “multiple-hit” real no se concibe ya como ataques solitarios sino como una red de refuerzos mutuos entre metabolismo, organelos e inmunidad (Alam, Kumar Datta, Alam, & Jahid, 2024).

3.3.2. Resistencia a la insulina hepática

La resistencia a la insulina es uno de los puntos centrales de la patogénesis de la EHGNA y explica por qué el hígado pierde la capacidad de frenar la gluconeogénesis manteniendo o incrementando rutas lipogénicas (Bo, Gao, Yao, Shao, & Wang, 2024). En condiciones normales, la insulina reprime la producción hepática de glucosa y modula el metabolismo lipídico, mientras que en la resistencia a la insulina esta señalización se altera de forma selectiva o de forma global dependiendo del contexto (Ter Horst, Vatner, Zhang, Cline, & Ackermans, 2021).

La literatura reciente señala un punto crítico: la hipótesis clásica de “resistencia selectiva” no parece explicar plenamente todos los hallazgos en humanos. En un estudio en sujetos con NAFLD, se observó una supresión deficiente de la producción de glucosa por insulina, pero no un incremento paradójico de la lipogénesis dependiente de alta insulina; por el contrario, la lipogénesis estimulada por fructosa/carbohidratos permaneció intacta y ChREBP estuvo incrementado (Ter Horst, Vatner, Zhang, Cline, & Ackermans, 2021). Esto indica que una parte de la lipogénesis relacionada con la EHGNA podría depender más de la disponibilidad de sustratos y de rutas sensibles a los carbohidratos que de una “paradójica” acción lipogénica dependiente de la insulina (Bo, Gao, Yao, Shao, & Wang, 2024).

La revisión reciente sobre resistencia insulínica hepática señala que persisten controversias acerca de hasta qué punto la insulina conserva capacidad para regular directamente la lipogénesis en el hígado resistente a la insulina. Sin embargo, el consenso útil es claro: la insulina deja de reprimir de manera eficaz la gluconeogénesis, contribuyendo a la hiperglucemia y al mismo tiempo no logra prevenir la acumulación de grasa hepática. Por tanto, la resistencia a la insulina en la EHGNA no es simplemente un trastorno de la glucosa, sino una desregulación global del metabolismo hepático (Bo, Gao, Yao, Shao, & Wang, 2024).

3.3.3. Lipotoxicidad y apoptosis hepatocitaria

La lipotoxicidad se produce cuando el exceso de lípidos deja de comportarse como un simple depósito energético y comienza a comportarse como un tóxico intracelular (Wasilewska & Marek, 2021). No todos los lípidos son igualmente dañinos, pero determinadas especies lipídicas, en cantidades elevadas, alteran el funcionamiento de organelos, inducen estrés del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial y activación de vías proapoptóticas (Fromenty & Roden, 2023). Esto ayuda a explicar por qué la esteatosis puede avanzar a inflamación y muerte hepatocitaria (Dallio, Sangineto, & Romeo, 2021).

La revisión de lipotoxicidad en NAFLD resume que el desequilibrio entre lipólisis, captación de lípidos, lipogénesis, oxidación y secreción conduce a disfunción organelar, activación de JNK, liberación de vesículas extracelulares y finalmente muerte celular (Geng, Nico, & Meijer, 2021). El daño mitocondrial, por su parte, propicia la producción excesiva de ROS, lo que mantiene vivo el estrés oxidativo y la lesión hepatocitaria (Fromenty & Roden, 2023). Paralelamente, la inflamación innata amplifica el daño, pues las señales de peligro liberadas por hepatocitos lesionados activan células inmunitarias residentes y fibrogénicas (Ma, Lee, Heo, & Roh, 2021).

Desde este punto de vista, la apoptosis de los hepatocitos no es un evento final aislado, sino el resultado de una cascada que comienza con sobrecarga lipídica y termina con lesión celular, inflamación y progresión histológica (Wasilewska & Marek, 2021). Es justo esto lo que diferencia al EHGNA benigno de la esteatohepatitis: la transición del mero almacenamiento excesivo de grasa a la toxicidad celular y la respuesta inflamatoria sostenida (Dallio, Sangineto, & Romeo, 2021).

En los últimos años la evidencia ha reforzado que el EHGNA es resultado de la interacción entre la esteatosis inicial, la resistencia hepática a la insulina, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inmunidad innata activada por lipotoxicidad (Ramanathan, Ali, & Ibdah, 2022). Por ello la patogénesis se debe entender como un sistema de “múltiples impactos” donde cada componente alimenta al siguiente, y no como una secuencia simple y lineal (Alam, Kumar Datta, Alam, & Jahid, 2024).

3.4 La Conexión Obesidad-Hígado: El Vínculo Metabólico

La conexión obesidad-hígado en la EHGNA se explica, sobre todo, por la combinación de adiposidad visceral, resistencia a la insulina, inflamación metabólica y alteraciones del eje intestino-hígado; en conjunto, estos factores favorecen la esteatosis y su progresión hacia inflamación y fibrosis (Kobayashi, Iwaki, Nakajima, Nogami, & Yoneda, 2022). Los marcadores de adiposidad visceral y la circunferencia de la cintura, por lo general, predicen mejor el riesgo hepático que el IMC aislado ya que reflejan de forma más directa la distribución abdominal de grasa y su asociación con disfunción metabólica (Song, Son, Baik, Cho, & Lee, 2022).

3.4.1 Grasa visceral vs. grasa subcutánea: por qué la cintura predice mejor el EHGNA

La grasa visceral es más patogénica que la subcutánea ya que se asocia con mayor liberación de ácidos grasos hacia la circulación portal, mayor inflamación sistémica y peor perfil metabólico, mientras que la grasa subcutánea se relaciona de forma menos intensa con daño hepático (Hanlon & Yuan, 2022). Por esta razón, indicadores como la circunferencia de la cintura, la relación cintura-talla, el índice de adiposidad visceral (VAI) y TyG-WC presentan una utilidad predictiva para el EHGNA, con frecuencia superior al simple IMC, que no distingue la distribución corporal ni la adiposidad ectópica (Almeida, y otros, 2022).

En una revisión reciente el VAI demostró valor diagnóstico para NAFLD y NASH, con mejor desempeño que el IMC para capturar adiposidad visceral y disfunción metabólica (Ismail, Jaaouani, Leucuta, Popa , & Dumitrascu , 2021). De forma parecida, estudios observacionales en obesidad mórbida han observado que la circunferencia de cintura y la relación cintura-cadera se relacionan positivamente con marcadores de esteatosis y fibrosis, incluso tras ajustar por IMC, diabetes y dislipidemia (Borges-Canha, y otros, 2022). Otro estudio mostró que el indicador WHtR es un muy buen predictor de la NAFLD, lo que refuerza la idea de que la acumulación de grasa en el centro del cuerpo es más importante que el peso total (Almeida, y otros, 2022). En conjunto, la literatura reciente apoya que la obesidad abdominal es un fenotipo de mayor riesgo hepático que la obesidad definida solo por IMC (Song, Son, Baik , Cho, & Lee , 2022).

3.4.2 Síndrome metabólico: hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2 como potenciadores del daño hepático

Actualmente, la EHGNA se muestra como una expresión hepática del síndrome metabólico, que está estrechamente relacionado con diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular (Godoy-Matos, Silva, & Valerio, 2020). Es frecuente que estos trastornos coexistan y esto no sólo es así sino que empeora el curso clínico, ya que potencia la resistencia a la insulina, el exceso de sustratos lipídicos y la inflamación crónica (Cernea, 2024).

La diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina tienen particular importancia porque aumentan la entrada de ácidos grasos en el hígado, favorecen la lipogénesis y dificultan la supresión de la producción hepática de glucosa (Marušić, Paić, Knobloch, & Liberati, 2021). En revisiones recientes, NAFLD se describe como un espectro continuo que abarca desde la obesidad hasta el síndrome metabólico y la diabetes, resaltando que el daño hepático avanza dentro de una red metabólica compartida y no como una entidad aislada (Godoy-Matos, Silva, & Valerio, 2020). Este fenotipo suele venir acompañado por la presencia de dislipidemia e hipertensión, lo cual refuerza el riesgo cardiometabólico global y la probabilidad de progresión a NASH y fibrosis (Cernea, 2024).

3.4.3 Disbiosis intestinal y eje intestino-hígado: endotoxinas y activación de Kupffer

La literatura más reciente demuestra que la disbiosis intestinal y la alteración de la barrera intestinal son componentes importantes en la conexión entre la obesidad y el hígado (Kobayashi, Iwaki, Nakajima, Nogami, & Yoneda, 2022). En la obesidad y la EHGNA, el incremento de la permeabilidad intestinal permite que endotoxinas, en particular lipopolisacáridos bacterianos, pasen a la circulación portal, alcanzando el hígado y contribuyendo a la inflamación (Portincasa, Bonfrate, & Khalil, 2021).

Una vez que llegan al hígado, estas señales microbianas activan la inmunidad innata y estimulan las células de Kupffer y otras células residentes, amplificando la producción de citocinas proinflamatorias y facilitando la transición de la simple esteatosis a esteatohepatitis. La revisión del eje intestino-hígado pone de relieve que la microbiota disbiótica altera la absorción intestinal, la permeabilidad y el transporte de metabolitos, lo cual aumenta la entrega de endotoxinas y metabolitos microbianos al hígado (Song & Zhang , 2022). Otras revisiones destacan que el “leaky gut” se relaciona con la obesidad, la NAFLD y un estado inflamatorio sistémico de bajo grado, lo cual ayuda a explicar por qué el intestino desempeña un papel activo en la progresión de la enfermedad hepática (Di Vincenzo, Del Gaudio, Petito, Lopetuso, & Scaldaferri, 2024).

En los cinco años más recientes la evidencia apoya que la conexión obesidad-hígado gira sobre tres ejes principales: adiposidad visceral más que IMC total, síndrome metabólico como amplificador del daño hepático, y eje intestino-hígado como fuente de endotoxemia e inflamación (Song & Zhang , 2022). En la práctica, la circunferencia de cintura y otros índices de grasa central predicen mejor la EHGNA porque reflejan la carga metabólica real del tejido adiposo (Almeida, y otros, 2022). Por otra parte, la presencia simultánea de diabetes, hipertensión y dislipidemia agrava el riesgo de avance hepático, mientras que la disbiosis intestinal introduce un camino inflamatorio adicional por medio de la activación de Kupffer (Jiang, y otros, 2020).

3.5 Historia Natural y Progresión de la Enfermedad

La progresión de la enfermedad hepática grasa metabólica se entiende hoy en día como un espectro que se inicia con la simple esteatosis y progresa hasta EHGNA, fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular en algunos pacientes. Los estudios más recientes destacan que esta progresión no es lineal ni uniforme, sino que depende del grado de disfunción metabólica, de la inflamación persistente, de la susceptibilidad

genética y de la activación de las células esteladas hepáticas (HSC), entre otros factores (Armandi & Bugianesi , 2021) (Devasia, Ramasamy, & Leo, 2025).

3.5.1 Esteatosis simple: características y reversibilidad

La esteatosis simple es la fase inicial del espectro, caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado, con daño celular mínimo o ausente comparado con las fases posteriores (Devasia, Ramasamy, & Leo, 2025). En revisiones recientes se describe que en muchas personas esta etapa puede mantenerse estable durante años, pero también puede actuar como sustrato biológico para la progresión si persisten obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, sedentarismo y otros factores metabólicos (Abucha, y otros, 2025).

Un punto fundamental es que son reversibles. La literatura reciente insiste en que la modificación del estilo de vida puede reducir la grasa hepática y, cuando se logra suficiente pérdida de peso, incluso revertir el proceso hacia estadios menos activos de enfermedad (Vidal-Cevallos, y otros, 2024). En especial, se ha observado que una pérdida de peso considerable está vinculada a la resolución de la esteatohepatitis y a la regresión de la fibrosis, lo cual sugiere que la etapa de esteatosis simple es la más propensa a una intervención temprana antes de que se desarrolle una inflamación persistente (Devasia, Ramasamy, & Leo, 2025). Por eso, la esteatosis simple debe ser vista como una fase potencialmente reversible, pero también como una ventana crítica de prevención secundaria (Eskridge, y otros, 2023).

3.5.2 Esteatohepatitis no Alcohólica: el paso hacia la inflamación crónica

El paso de esteatosis simple a NASH/MASH marca el cambio desde depósito lipídico hacia lesión hepatocelular, estrés oxidativo e inflamación crónica (Xiang , y otros, 2022). Los modelos actuales para explicar este tránsito se conocen como “multi-hit” o

“multiple-hit”, y hacen referencia a la interacción de lipotoxicidad, disfunción mitocondrial, alteraciones inmunes, factores genéticos y epigenéticos, así como señales del microbioma y del eje intestino-hígado (Ramai, y otros, 2021).

Desde el punto de vista clínico, la MASH es reconocida como la forma progresiva de MASLD/NAFLD con mayor riesgo de consecuencias negativas, ya que la inflamación persistente propicia la necroinflamación y sienta las bases para la fibrosis (Devasia, Ramasamy, & Leo, 2025) (Wang, Tsung, Mishra, & Huang, 2024). La literatura también señala que la transición no depende únicamente del volumen adiposo, sino del tipo de respuesta metabólica e inmune del huésped, lo que explicaría por qué algunos pacientes con esteatosis no progresan mientras que otros desarrollan daño avanzado (Armandi & Bugianesi, 2021) (Papadopoulos, y otros, 2024).

Además, los trabajos más recientes están trasladando el enfoque desde una visión puramente hepática a una visión sistémica de la enfermedad. El MASH está relacionado con complicaciones extrahepáticas y un estado inflamatorio persistente que favorecen la progresión, una mala estratificación pronóstica y, en última instancia, un mayor riesgo de cáncer (Bai & Zhu, 2025). En resumen, la NASH/MASH es el punto de inflexión donde la enfermedad deja de ser un mero depósito de grasa y se convierte en una entidad inflamatoria crónica con potencial de progresión estructural (Ramai, y otros, 2021).

3.5.3 Fibrogénesis: activación de células esteladas hepáticas y progresión a cirrosis.

La fibrogénesis es el mecanismo clave mediante el cual la inflamación crónica conduce a la cirrosis. En la evidencia más reciente, la activación de las células esteladas hepáticas representa el acontecimiento fisiopatológico clave: una vez activadas, estas células adoptan un fenotipo miofibroblástico productor de matriz extracelular, colágeno y mediadores profibróticos (Zhang, Conway, & Liu, 2021). La activación está impulsada

por vías tales como TGF-β/Smads, señales inflamatorias persistentes, estrés oxidativo y diversos mediadores celulares y moleculares (You, y otros, 2023).

Los estudios de transcriptómica de célula única demuestran, además, que las HSC activadas no son homogéneas, y que existen subpoblaciones con funciones distintas durante la progresión fibrogénica: algunas están implicadas en la proliferación temprana y en la transición, mientras que otras se asocian a la generación de miofibroblastos maduros y al remodelado tisular. El descubrimiento avala la idea de que la fibrosis no es un proceso homogéneo, sino una evolución dinámica de los estados celulares. (Zhang, y otros, 2023).

Desde el punto de vista clínico, la fibrosis es el mejor predictor de la evolución a cirrosis y carcinoma hepatocelular (Ghazanfar, y otros, 2024). Las revisiones más recientes indican que factores metabólicos, genéticos y del estilo de vida modulan la velocidad de progresión, y que la fibrosis avanzada se asocia con mayor riesgo de descompensación y mortalidad (Abucha, y otros, 2025). Además, la transición a HCC no se explica solo por la fibrosis en sí, sino también por un microambiente inflamatorio y pro-tumorigénico que favorece la vigilancia inmune disfuncional y la carcinogénesis (Wang, Tsung , Mishra, & Huang, 2024) (Papadopoulos, y otros, 2024).

Tabla 1. Síntesis comparativa de las tres etapas

Etapas	Rasgo dominante	Mecanismo principal	Reversibilidad	Riesgo de progresión
Esteatosis simple	Acumulación de grasa	Alteración metabólica y lipídica	Alta si se interviene pronto	Bajo a moderado si persisten factores de riesgo (Devasia et al., 2025)
NASH/MASH	Inflamación crónica y lesión hepatocelular	Lipotoxicidad, estrés oxidativo, inmunidad innata/adaptativa	Parcial, depende del control metabólico	Elevado, especialmente si ya existe fibrosis (Ramai et al., 2021)(Wang et al., 2024)

Etapas	Rasgo dominante	Mecanismo principal	Reversibilidad	Riesgo de progresión
Fibrosis avanzada /cirrosis /HCC	Remodelado tisular y pérdida arquitectural	Activación de HSC, depósito de matriz, microambiente pro-oncogénico	Baja una vez avanzada	Muy alto, con riesgo de descompensación y cáncer (Zhang et al., 2021)(Abucha et al., 2025)

Elaborado por: Investigador

En los últimos cinco años, la evidencia señala que la esteatosis simple es potencialmente reversible, pero puede progresar a MASH/NASH cuando persisten la disfunción metabólica y la inflamación crónica (Vidal-Cevallos, y otros, 2024) (Devasia, Ramasamy, & Leo, 2025). La transición a fibrogénesis se produce cuando la activación de las células esteladas sobrepasa al microambiente hepático, promoviendo depósito de matriz, cirrosis y, en una proporción de pacientes, carcinoma hepatocelular (Zhang, Conway, & Liu, 2021). En su conjunto, la literatura más reciente apoya una visión secuencial pero heterogénea de la enfermedad, en donde la intervención temprana continúa siendo la mayor oportunidad para evitar una progresión irreversible (Abucha, y otros, 2025).

3.6 Bases Conceptuales y Definiciones Técnicas

3.6.1 Índice de Masa Corporal y fenotipos: “obeso metabólicamente sano” vs. “delgado con hígado graso”

El IMC continúa siendo una medida antropométrica útil para la clasificación de la adiposidad general, pero la literatura reciente enfatiza que no describe por sí solo el riesgo metabólico ni el riesgo hepático. El concepto de obesidad metabólicamente sana (MHO) se presenta, porque hay un subgrupo de personas con IMC elevado que no presenta, al menos en el momento de la evaluación, el patrón típico de alteraciones cardiometabólicas;

sin embargo, se reconoce que esta condición no tiene una definición unificada y que se basa en la ausencia de alteraciones como hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión (Blüher, 2020) (Brandão, Martins, & Monteiro, 2020).

Blüher revisa que la MHO se asocia con menor grasa ectópica, incluida la grasa hepática, mejor sensibilidad a la insulina y mejor capacidad cardiorrespiratoria, pero también destaca que no debe ser considerada como un estado “seguro” y que puede ser transitoria (Blüher, 2020). En la misma línea, otra revisión señala que la clasificación de estos fenotipos es controvertida debido a la ausencia de definiciones estandarizadas, lo que dificulta la comparación entre estudios y resultados clínicos (Brandão, Martins, & Monteiro, 2020).

Por otro lado, el fenotipo de “delgado con hígado graso” o lean NAFLD/MASLD, muestra que el peso normal no excluye la enfermedad hepática metabólica (Ahadi, y otros, 2020). El análisis sobre personas delgadas y no obesas señala que la enfermedad puede ocurrir en personas con IMC normal, y que su biología incluye predisposición genética, microbiota alterada y otros factores metabólicos, con una evolución que puede llegar a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Ahadi, y otros, 2020). Un trabajo reciente señala además que este fenotipo tiene relevancia clínica propia y requiere enfoques diagnósticos y terapéuticos diferenciados (Dey, 2025).

Juntos, los datos recientes obligan a considerar el IMC como un punto de partida y no como una definición completa del fenotipo metabólico. En la revisión bibliográfica esto implica que es mejor describir adiposidad + estado metabólico + compromiso hepático, en vez de emplear como categorías cerradas solo “obeso” o “delgado” (Agius, Pace, & Fava, 2023).

3.6.2 Biomarcadores de fibrosis: FIB-4 y APRI

La fibrosis hepática hoy se trata de estratificarla con biomarcadores no invasivos, ya que la biopsia no es práctica para el seguimiento poblacional. En este contexto, FIB-4 y APRI son dos de los índices más utilizados debido a su disponibilidad, bajo costo y utilidad como herramientas de cribado (Bouhamou, Salioun, Serraj, & Kabbaj , 2023) (Godoy-Matos, Silva , & Valerio, 2020).

El estudio comparativo con FibroScan muestra correlación significativa entre FIB-4, APRI y la elastografía, concluyendo que APRI aparece como un sustituto razonable para detectar fibrosis significativa en pacientes con NAFLD. Esto no significa que reemplacen a la elastografía o a la histología universalmente, sino que funcionan como herramientas de primera línea para seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de fibrosis clínicamente relevante (Bouhamou, Salioun, Serraj, & Kabbaj , 2023).

La revisión acerca del continuo NAFLD resalta también que los sistemas no invasivos son parte de un enfoque escalonado para evaluar esteatosis y fibrosis (Godoy-Matos, Silva, & Valerio, 2020). En el ejercicio de una revisión bibliográfica, esto es importante por dos motivos: el primero es que FIB-4 y APRI no miden la fibrosis de forma directa sino que conjugan variables clínicas y bioquímicas, y el segundo es que su valor real está en la estratificación del riesgo y no en sustituir en forma absoluta a técnicas de referencia (Bouhamou, Salioun, Serraj, & Kabbaj , 2023) (Godoy-Matos, Silva, & Valerio, 2020).

Te recomiendo que también resaltes una limitación conceptual para tu texto: estos scores se desarrollaron en contextos clínicos amplios, por lo que su desempeño puede variar según la prevalencia de fibrosis, la edad, la población y el punto de corte empleado. Por lo tanto, en un artículo de revisión académica, es mejor describirlos como

biomarcadores indirectos de fibrosis o índices de cribado, no como diagnósticos definitivos (Bouhamou, Salihoun, Serraj, & Kabbaj , 2023) (Godoy-Matos, Silva, & Valerio, 2020).

3.6.3 Esteatosis: cuantificación histológica vs. radiológica

Dos grandes vías existen para cuantificar la esteatosis: la histológica y la radiológica. La histología sigue siendo el referente clásico para visualizar directamente la grasa intrahepática y, además, valorar inflamación, balonización y fibrosis en la misma muestra. Sin embargo, la biopsia tiene limitaciones bien conocidas: invasividad, muestreo parcial, variabilidad entre observadores y poca factibilidad para seguimiento repetido (Jang & Song, 2023).

Por eso ganaron peso las técnicas radiológicas. La revisión de técnicas de imagen pone de relieve que la ecografía, la tomografía computarizada y, muy especialmente, la resonancia magnética, son capaces de cuantificar la grasa hepática de un modo no invasivo; entre ellas, la MRI-PDFF y la CSE-MRI destacan por su potencial para medir la grasa hepática de forma más objetiva (Jang & Song, 2023). Esa misma revisión concluye que la CSE-MRI es el mejor indicador de detección temprana de grasa hepática, mientras que la ecografía sigue teniendo su utilidad por accesibilidad, aunque tiene limitaciones de cobertura y precisión (Jang & Song, 2023).

Lo que las hace diferentes es que la histología es una medida directa morfológica, mientras que la radiología es una medida cuantitativa y reproducible del contenido graso que permite seguimiento longitudinal. En la práctica clínica y en la revisión de literatura, esto implica que la cuantificación histológica es más útil para describir el grado de lesión hepática completa, mientras que la radiológica es más útil para monitorizar carga grasa, respuesta al tratamiento y evolución en cohortes grandes (De, Mehta, Singh, & Bha, 2022).

En los últimos cinco años, la literatura ha reforzado una idea central, el IMC por sí solo no es suficiente para definir el riesgo hepático (Blüher, 2020) (Brandão, Martins, & Monteiro, 2020). Tanto la obesidad metabólicamente sana como el fenotipo delgado con grasa hepática demuestran que el metabolismo y la distribución de grasa son más informativos que el peso aislado (Dey, 2025). Paralelamente, la FIB-4 y la APRI se han convertido en herramientas no invasivas útiles para estratificar la fibrosis, y la cuantificación radiológica de la esteatosis ha ganado aceptación frente a la histología por su reproducibilidad y aplicabilidad clínica (Jang & Song, 2023).

3.7 Marco legal, bioético y de salud pública

La literatura reciente, en los últimos cinco años, confirma que el trabajo con datos de pacientes y el diseño de estrategias contra la obesidad y las enfermedades no transmisibles deben estar respaldados por tres pilares: legalidad, bioética y salud pública basada en derechos. En la investigación clínica y en las revisiones de la literatura esto se traduce en el consentimiento, la confidencialidad, la proporción del riesgo, la transparencia metodológica y el respeto por la dignidad y la autonomía de las personas (Kurihara, Kerpel-Fronius, Becker, & Kar, 2024) (Sawicka-Gutaj, Gruszczyński, Guzik, Mostowska, & Walkowiak, 2022) (Gera & Sood, 2023).

3.7.1 Bases legales y bioéticas

La práctica médica e investigativa encuentra su fundamento legal en principios como la autonomía, el consentimiento informado, la confidencialidad, el deber de información y la protección de datos. La literatura más reciente enfatiza que el consentimiento informado no es una mera formalidad clínica, sino una obligación legal y ética que estructura la relación médico-paciente e incluso la investigación biomédica (Gera & Sood, 2023) (Kalina, 2020).

Desde el punto de vista bioético, el consentimiento debe ser voluntario, informado y comprensible, con capacidad real del paciente para decidir. También, la confidencialidad sigue siendo fundamental en la relación terapéutica y en la investigación, ya que la protección de la información personal sostiene la confianza pública y reduce los riesgos de daño social o discriminación (Adeniyi, Arowoogun, Okolo, & Chidi, 2024).

La literatura demuestra, además, que el conocimiento legal de los profesionales sanitarios es incompleto en muchos contextos, lo que refuerza la necesidad de incorporar formación en bioética y derecho sanitario desde el pregrado. En este sentido, las bases conceptuales no son sólo para “cumplir normas”, sino para integrar a la práctica diaria la responsabilidad profesional, la proporcionalidad de la intervención y el respeto a los derechos del paciente (Sandu, 2024) .

3.7.2 Declaración de Helsinki: ética en la revisión de datos de pacientes

La Declaración de Helsinki continúa siendo el marco ético de referencia tanto para la investigación médica en seres humanos como para la publicación de resultados científicos. Los trabajos recientes resaltan que su finalidad es cuidar el rigor, la integridad, la transparencia y el respeto por los derechos de quienes participan en la investigación. (Hernández, 2024) .

En el caso de revisiones bibliográficas que empleen datos de pacientes o de estudios clínicos previos, la literatura más reciente destaca que el análisis ético no desaparece porque se trate de una revisión. Por el contrario, la publicación responsable requiere pensar en la procedencia de los datos, en la transparencia del protocolo y en cómo se reutilizan los datos ya generados. El mini-review sobre publicación ética señala que los artículos de revisión están sujetos a menores exigencias bioéticas que los estudios originales, pero advierte dudas cuando se reutilizan datos de pacientes en metaanálisis o

síntesis secundarias sin claridad sobre la validez del consentimiento original (Sawicka-Gutaj , Gruszczyński , Guzik , Mostowska , & Walkowiak , 2022) .

Las últimas revisión y versión de Helsinki, también insisten en conceptos tales como consentimiento amplio, consentimiento dinámico, compartición responsable de datos, minimización del riesgo y acceso posterior a los mejores tratamientos probados (Hernández, 2024). En las revisiones bibliográficas esto significa que el autor ha de garantizar que:

- Uso de datos ya publicados o legalmente accesibles,
- Respeto la confidencialidad,
- Falta de identificación de pacientes, y
- Claridad metodológica de la selección y análisis de los estudios (Adeniyi,

Arowoogun, Okolo, & Chidi, 2024).

En síntesis, la Declaración de Helsinki no solo regula ensayos clínicos; también orienta la ética de la publicación y la revisión documental cuando se trata de datos originados en investigación con personas (Sawicka-Gutaj , Gruszczyński , Guzik , Mostowska , & Walkowiak , 2022).

3.7.3 Normativas de salud pública: estrategias nacionales contra obesidad y enfermedades no transmisibles

La salud pública actual aborda la obesidad y las enfermedades no transmisibles a través de estrategias nacionales intersectoriales que combinan prevención, vigilancia, educación, regulación y acceso a tratamiento. La literatura más reciente sobre políticas de salud insiste en que estas estrategias deben buscar un equilibrio entre el bien común y el respeto a la autonomía individual, sobre todo cuando se trata de medidas poblacionales

como la vacunación, la promoción de estilos de vida saludables o la regulación alimentaria (Tucak & Pelčić, 2023).

Desde el punto de vista conceptual, las estrategias nacionales eficaces suelen tener varios componentes:

- Prevención primaria a través de entornos saludables,
- Detección precoz de riesgo cardiometabólico,
- Intervenciones con base en la evidencia para el tratamiento de la obesidad,
- Vigilancia epidemiológica y,
- medidas regulatorias dirigidas a factores ambientales y comerciales que favorecen la aparición de enfermedades crónicas (Mendis & Graham, 2025).

La literatura reciente sobre perspectivas legales y éticas en salud pública recuerda que la legitimidad de estas estrategias depende de la proporcionalidad, la transparencia y la capacidad de generar confianza social. O sea, las políticas contra la obesidad y ENT no deben verse como campañas sueltas, sino como marcos normativos respaldados por evidencia, coordinación institucional y justificación bioética. (Mendis & Graham, 2025).

En los últimos cinco años, la evidencia demuestra que las bases conceptuales de la investigación y de la salud pública son inseparables de la ética y del derecho sanitario. La Declaración de Helsinki continúa siendo el marco fundamental para regular la revisión y publicación de datos de pacientes, incluso en las revisiones bibliográficas, al tiempo que las estrategias nacionales contra la obesidad y las enfermedades no transmisibles necesitan un enfoque integral, preventivo y bioéticamente justificado (Kurihara, Kerpel-Fronius, Becker, & Kar, 2024) (Sawicka-Gutaj, Gruszczyński, Guzik, Mostowska, & Walkowiak, 2022).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo, en el que confluyen causas genéticas, conductuales y ambientales. La obesidad se ha convertido en un problema de proporciones epidémicas, y su prevalencia va en aumento. Trae consigo complicaciones como hipertensión arterial, trastornos lipídicos, insulinoresistencia asociada o no a intolerancia de los hidratos de carbono, diabetes mellitus de tipo 2, esteatosis hepática, entre otras (Pacheco Torres, Piñeiro Lamas, Fragoso Arbelo, & Valdés Alonso, 2006).

Desde el punto de vista anatomopatológico la esteatosis de la EHGNA se define como una acumulación de grandes glóbulos grasos en el citoplasma que interfieren en la función metabólica normal de esta. Si esta condición perdura por largos períodos de tiempo, produce inflamación y fibrosis, es decir, una evolución anatomopatológica de la esteatosis a la esteatohepatitis, luego a la esteatonecrosis y finalmente a la cirrosis hepática. La EHGNA del obeso se parece al daño hepático por alcohol (Pacheco Torres, Piñeiro Lamas, Fragoso Arbelo, & Valdés Alonso, 2006).

La enfermedad es de gran importancia, pero por lo general tiende a subestimarse ya que cursa de forma asintomática. Es cierto, también, que hay variaciones de cifras empleando las distintas herramientas diagnósticas. Hoy en día es un problema creciente de salud pública y su prevalencia va en aumento junto con las epidemias de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (Calleja & Hernandez, 2023).

En los últimos años, la evidencia epidemiológica ha confirmado que es una de las enfermedades hepáticas crónicas más frecuentes a nivel mundial, con una prevalencia global estimada en 32% en adultos y proyecciones recientes que la ubican en 38% de la población adulta mundial (Teng, Cheng, Huang, & Chan, 2022). Además, su prevalencia

global se ha estimado en 47 casos por cada 1.000 habitantes, con una mayor carga en varones que en mujeres (Teng, Cheng, Huang, & Chan, 2022). Ello es especialmente relevante en regiones donde se combinan urbanización, cambios dietéticos y un aumento sostenido de la obesidad y la diabetes tipo 2 (Wong, Eksted, & Lai, 2023).

En América Latina, la carga de la EHGNA resulta especialmente preocupante. En términos globales, esta región se encuentra entre las de mayor prevalencia y, según la revisión más reciente, Sudamérica está entre las zonas del mundo con mayor tasa de EHGNA con un 31% (Golabi, Owringi, & Younossi, 2024). Este hallazgo coincide con el aumento de la obesidad y los trastornos metabólicos que se están observando en los países de la región, lo que está favoreciendo la acumulación de casos de enfermedad hepática grasa en la población adulta (Wong, Eksted, & Lai, 2023). Sin embargo, existe un vacío considerable en estudios regionales que permitan estimar de forma precisa la magnitud del problema y compararlo entre subgrupos de obesidad, especialmente en obesidad grado I-II, donde la progresión clínica podría pasar inadvertida al no tratarse de obesidad severa (Golabi, Owringi, & Younossi, 2024).

La evidencia de la región también indica que la exposición al sobrepeso en etapas tempranas de la vida se asocia con mayor carga de grasa hepática en la juventud adulta. En una cohorte mexicana, 17% de los participantes presentó EHGNA en la adultez joven, y el estado de sobrepeso/obesidad materna en el momento del parto, y el sobrepeso/obesidad del descendiente en la adultez joven, se asociaron directamente con el contenido de grasa hepática (Cantoral, Montoya, & Luna, 2020). Si bien el presente estudio no se limita a la obesidad de grado I-II, confirma que la trayectoria del exceso de peso es un factor clave para determinar el riesgo hepático en el contexto latinoamericano (Cantoral, Montoya, & Luna, 2020). Sin embargo, en varios países de América Latina, incluida gran parte de la región andina, la información epidemiológica específica sigue

siendo limitada o no homogénea, lo que dificulta establecer comparaciones robustas entre niveles de obesidad y frecuencia de EHGNA (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024).

En el ámbito local ecuatoriano, no se halló en los papers consultados una estimación epidemiológica actualizada y específica sobre la prevalencia de la obesidad grado I-II y su relación con EHGNA en adultos. Esta ausencia representa una brecha importante en la evidencia, tomando en cuenta que la enfermedad tiene una distribución regional heterogénea y que su carga está fuertemente influida por la prevalencia de obesidad y otros factores metabólicos (Teng, Cheng, Huang, & Chan, 2022). Por lo tanto, se requiere generar evidencia propia en la población ecuatoriana que permita dimensionar con mayor precisión la magnitud del problema y orientar estrategias de detección oportuna.

En adultos obesos grado I-II, la identificación temprana de MASLD/EMASLD/EHGNA adquiere especial relevancia porque la enfermedad puede permanecer subdiagnosticada hasta etapas avanzadas cuando ya existe daño hepático significativo (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024). Además, el abordaje clínico es complejo, ya que las pruebas no invasivas y las estrategias de tamizaje pueden comportarse de manera distinta en función del fenotipo corporal (Chan W. , 2023). Por lo tanto, continúa siendo necesario profundizar en la relación entre la obesidad grado I-II y EHGNA en adultos, especialmente para determinar su frecuencia, sus características clínicas y su relevancia pronóstica en contextos concretos. Esta necesidad es aún mayor en las comunidades locales, como la ecuatoriana, donde la evidencia epidemiológica propia es escasa y debe ser reforzada con estudios específicos.

En este sentido, la relación entre la EHGNA y la obesidad de grado I y II tiene escasa evidencia, lo que pone de manifiesto la necesidad de enriquecer y consolidar la literatura actual. Por lo tanto, proponemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una asociación significativa entre obesidad grado I–II y la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en población adulta?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la evidencia científica disponible sobre la asociación entre obesidad grado I–II y la enfermedad por hígado graso no alcohólico en población adulta.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de EHGNA en adultos con obesidad grado I y II.de acuerdo a la evidencia científica
2. Analizar la magnitud de la asociación entre Obesidad I - II y EHGNA de acuerdo a la evidencia científica.
3. Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos.

6. HIPÓTESIS

Existe una asociación significativa entre obesidad grado I–II y la presencia, prevalencia o severidad de enfermedad por hígado graso no alcohólico en población adulta.

7. METODOLOGIA

7.1 Alcance y diseño de la investigación

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa, con un enfoque cualitativo observacional analítico, basada en la búsqueda, análisis, selección e interpretación de los estudios científicos descriptivos (artículos cualitativos y/o mixtos, revisiones narrativas, guías y consensos) que abordan la relación entre Obesidad grado I - II y EHGNA. Los datos fueron organizados en una matriz de recolección de información previamente diseñada.

7.2 Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos con ecuaciones de términos libres (Obesidad e Hígado graso no alcohólico, MASLD o EHGNA (incluye terminología previa NAFLD/NASH) y descriptores (ecuaciones booleanas: AND/OR/NOT), así como con términos MeSH en español e inglés en las principales bases de datos; PubMed, Scopus, y Google Scholar. Se consultó, además, bibliografía de fuentes institucionales: PAHO/OPS/OMS y del Ministerio de Salud del Ecuador, en el período comprendido entre el año 2020 y el año 2025.

7.3 Palabras clave de búsqueda

- Obesidad
- Sobrepeso
- Esteatosis hepática
- Enfermedad hepática grasa
- NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
- NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis)
- MASLD (Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease)
- MASLD/EHGNA (Enfermedad hepática grasa no alcohólica).

Tabla 2. Ecuación booleana de búsqueda

Nº	Estrategia tipo PubMed / Scopus
1	("obesity" OR "overweight") AND ("MASLD" OR "NAFLD" OR "NASH" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "nonalcoholic fatty liver disease") AND ("adults") AND ("narrative review" OR "observational study")
2	("adult obesity") AND ("nonalcoholic fatty liver disease" OR "NAFLD" OR "MASLD") AND ("qualitative review" OR "narrative review")
3	("MASLD" OR "MASLD/EMASLD/EMASLD/EHGNA A" OR "NAFLD") AND ("obesity") AND ("consensus guideline" OR "clinical guideline") AND ("adult liver disease" OR "adults")
4	("obesity grade I" OR "obesity grade II" OR "class I obesity" OR "class II obesity") AND ("hepatic steatosis" OR "fatty liver" OR "NAFLD" OR "NASH") AND ("adults")

Nº	Estrategia tipo PubMed / Scopus
5	("overweight" OR "obesity") AND ("fatty liver disease" OR "MASLD" OR "NAFLD") AND ("adults") AND ("narrative review")
6	("metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "MASLD") AND ("obesity" OR "overweight") AND ("adults") AND ("review" OR "systematic review" OR "narrative review")
7	("NAFLD" OR "NASH" OR "MASLD/EMASLD/EMASLD/EHGNA A") AND ("obesity") AND ("adults") AND ("clinical characteristics" OR "epidemiology" OR "disease progression")
8	("hepatic steatosis") AND ("obesity" OR "overweight") AND ("adults") AND ("risk factors" OR "metabolic dysfunction")

Elaborado por: Investigador

7.4 Criterios de inclusión y exclusión

7.4.1 Criterios de Inclusión

- Población adulta (≥ 18 años) o documentos que analicen el fenómeno en adultos.
- Temática: MASLD/EHGNA A (incluye terminología previa NAFLD/NASH)
- Periodo: desde el 2020– 2025
- Idiomas: español e inglés
- Tipo de documento: estudios con diseño observacional, analítico (cohorte, casos y controles), descriptivos (transversales), artículos originales con componente cualitativo o interpretativo, revisiones narrativas, metaanálisis, consensos/guías.
- Disponibilidad de texto completo.

7.4.2 Criterios de exclusión

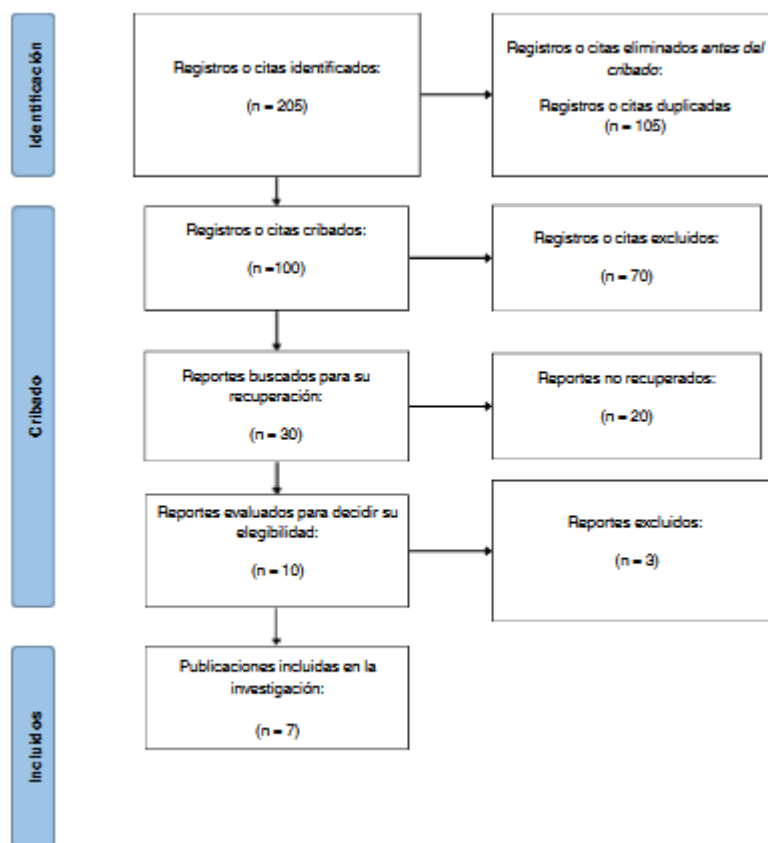
- Estudios exclusivamente cuantitativos que no aporten marco conceptual/interpretativo útil.
- Revisiones sistemáticas, editoriales, cartas, resúmenes de congreso sin desarrollo conceptual.
- Poblaciones pediátricas, embarazadas, estudios en animales, in vitro o no pertinentes al contexto de adultos.
- Documentos con costo, duplicados o sin acceso a texto completo.

- Fuentes fuera del rango temporal.

7.5 Selección de estudios

El universo se conformó de artículos científicos publicados entre el año 2020 hasta el 2025, con la temática de estudio; relación entre obesidad grado I–II y la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en adultos, escritos en español e inglés. En la búsqueda inicial se identificaron en total 205 artículos, tras la eliminación de los duplicados y el cribado considerando la relevancia conceptual y la pertinencia temática se evaluaron 100 registros según los criterios de inclusión, excluyéndose de estos 93 y seleccionando 7 artículos que conformaron la muestra final.

Tabla 3. Diagrama de flujo PRISMA



Elaborado por: Investigador

8. RESULTADOS

8.1 Prevalencia de EHGNA en adultos con obesidad grado I y II

Tabla 4. Síntesis de estudios sobre prevalencia de EHGNA

Estudio	País/ámbito	Diseño	Prevalencia de EHGNA
Abdulghani y Al-Abachii, 2021 (Faris Abdulghani & Thanoon Al-Abachii, 2021)	Mosul, Irak; clínicas ambulatorias hospitalarias	Prospectivo	68% en adultos con obesidad
Cantoral et al., 2020 (Cantoral et al., 2020)	México; cohorte ELEMENT	Cohorte	17% con EHGNA; no reporta prevalencia estratificada por obesidad grado I/II
Zou et al., 2020 (Zou et al., 2020)	Estados Unidos; NHANES 1999–2016	Retrospectivo, basado en encuesta poblacional	Prevalencia global de EHGNA 32.3%; 22.7% en personas obesas y 9.6% en no obesas; entre los casos con NAFLD, 29.7% fueron no obesos
Teng et al., 2022 (Teng et al., 2023)	Global	Revisión sistemática/metaanálisis	Prevalencia global de EHGNA en adultos: 32%; >40% en algunas regiones
Golabi et al., 2024 (Golabi et al., 2024)	Global	Revisión global	EHGNA en 38% de la población adulta mundial

Elaborado por: Investigador

La evidencia publicada desde el año 2020 confirma que la prevalencia de EHGNA en adultos con obesidad es elevada, aunque heterogénea dependiendo del ámbito asistencial, la población y la herramienta diagnóstica empleada. Abdulghani y Al-Abachii informaron una prevalencia de EHGNA del 68% entre los adultos obesos en una cohorte prospectiva llevada a cabo en Mosul, Irak (Faris & Thanoon Al-Aba, 2021). Este hallazgo se acompañó de valores significativamente mayores de índice de masa corporal (IMC), de circunferencia de cintura y de pliegue tricípital en los sujetos con EHGNA con respecto de los sujetos sin EHGNA, lo que sugiere una mayor carga adiposa en el subgrupo afectado (Faris & Thanoon Al-Aba, 2021).

En una cohorte mexicana de adultos jóvenes, Cantoral et al. encontraron que 17% de los participantes tenían EHGNA; sin embargo, el estudio no proporcionó una prevalencia estratificada específicamente para obesidad grado I y II, sino una asociación del estado de sobrepeso/obesidad durante toda la vida con la cantidad de grasa en el hígado (Cantoral, Montoya, & Luna, 2020). A nivel poblacional, Zou y colaboradores,

con base en NHANES 1999-2016, reportaron que la prevalencia global de EHGNA fue de 32.3%; de ellos, 22.7% correspondieron a obesos y 9.6% a no obesos (Zou, Hui, & Nguyen, 2020). De todos los casos con EHGNA, el 29,7% fueron no obesos, lo que muestra que la enfermedad no es exclusivamente de obesos, aunque un importante grupo de carga son los obesos (Zou, Hui, & Nguyen, 2020).

Esta tendencia también es apoyada por estudios de síntesis. Teng y colaboradores relataron que la prevalencia mundial de EHGNA en adultos era de 32% y que la frecuencia sobrepasaba el 40% en algunas regiones del mundo, en parte debido a las diferencias en las tasas de obesidad (Teng, Cheng, Huang, & Chan, 2022). En una revisión posterior a nivel mundial, Golabi et al. señalaron que la EHGNA afectaba al 38% de la población adulta en el mundo y que su distribución geográfica era heterogénea, con mayor carga en regiones donde la prevalencia de obesidad es mayor (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024). En la misma línea, Murag y cols. informan que la pandemia de obesidad ha propiciado un incremento en la prevalencia de EHGNA a nivel mundial (Murag, Ahmed, & Kim, 2020).

En conjunto, los estudios incluidos a partir de 2020 corroboran una frecuencia elevada de EHGNA en adultos con obesidad, pero no permiten establecer una única prevalencia específica y homogénea para obesidad grado I y II en todos los contextos evaluados.

8.2 Magnitud de la asociación obesidad-EHGNA

Tabla 5. Síntesis de estudios sobre magnitud de la asociación obesidad-EHGNA

Estudio	Medida de asociación o relación	Dirección de la relación	Significancia
---------	---------------------------------	--------------------------	---------------

Zou et al., 2020 (Zou et al., 2020)	Proporción de EHGNA en personas obesas; tendencia temporal	Mayor frecuencia de EHGNA en personas obesas	Asociación respaldada por tendencia y distribución de casos; el resumen no aporta OR/IC
Abdulghani y Al-Abachii, 2021 (Faris Abdulghani & Thanoon Al-Abachii, 2021)	Comparación de IMC, cintura y pliegue tricipital entre grupos con y sin EHGNA	Mayor adiposidad en el grupo con EHGNA	Diferencias reportadas como altamente significativas
Cantoral et al., 2020 (Cantoral et al., 2020)	β de modelos de ecuaciones estructurales	Relación positiva entre EHGNA y contenido graso hepático	Significativa: $\beta = 1.97$ (IC 95%: 1.28–3.05) para EHGNA materno; $\beta = 3.17$ (IC 95%: 2.10–4.77) para OWOB del adulto joven
Teng et al., 2022 (Teng et al., 2023)	Síntesis epidemiológica global	La obesidad contribuye al incremento de EHGNA	El resumen no informa valores de asociación
Wong et al., 2023 (Wong et al., 2023)	Revisión narrativa de tendencias epidemiológicas	Mayor obesidad asociada a mayor carga global de EHGNA	El resumen no informa significancia estadística
Golabi et al., 2024 (Golabi et al., 2024)	Revisión global	Mayor carga de EHGNA en contextos con más obesidad	El resumen no informa estimadores ni significancia

Elaborado por: Investigador

Los estudios publicados a partir del año 2020 demuestran una relación positiva entre la obesidad y la EHGNA/NAFD. En el estudio de Zou et al. con datos de NHANES entre 1999 y 2016, la presencia de obesidad se relacionó con una mayor carga de EHGNA a nivel poblacional, lo que se reflejó en una mayor proporción de casos en personas obesas y en un aumento temporal de la prevalencia en este grupo (Zou, Hui, & Nguyen, 2020). Aunque el resumen no incluye un estimador puntual de asociación, el patrón observado apoya una relación favorable de mayor frecuencia de NAFLD en personas obesas (Zou, Hui, & Nguyen, 2020).

Los pacientes con EHGNA de la cohorte de Abdulghani y Al-Abachii tuvieron valores significativamente más altos de IMC, de circunferencia de cintura y de pliegue tricúspital que los que no tenían EHGNA, lo que sugiere que a mayor adiposidad mayor probabilidad de presencia de hígado graso (Faris & Thanoon Al-Aba, 2021). Más específicamente, Cantoral et al. observaron que el estado de sobrepeso/obesidad del adulto joven se asociaba de forma positiva y significativa al contenido graso hepático, $\beta = 3.17$ (IC 95%: 2.10–4.77), y también se asociaba el sobrepeso/obesidad materna al parto con dicho contenido graso, $\beta = 1.97$ (IC 95%: 1.28–3.05) (Cantoral, Montoya, & Luna, 2020). Estos resultados indican que hay una asociación estadísticamente significativa entre la adiposidad y la acumulación de grasa hepática (Cantoral, Montoya, & Luna, 2020).

A nivel de la síntesis general, Teng et al. y Wong et al. señalaron que la carga de EHGNA en adultos está estrechamente relacionada con la obesidad y que la prevalencia aumenta en contextos con mayor exceso de peso poblacional (Teng, Cheng, Huang, & Chan, 2022), (Wong, Eksted, & Lai, 2023). Del mismo modo, Golabi et al. resaltaron que el aumento de la prevalencia mundial de EHGNA se debe en parte al incremento de la obesidad en la población adulta (Golabi, Owringi, & Younossi, 2024). Sin embargo, estos trabajos no aportan estimadores específicos para obesidad grado I y II. En efecto, la evidencia más reciente confirma una asociación positiva y significativa entre la obesidad y la grasa en el hígado, aunque la magnitud exacta depende del diseño, la población y la métrica utilizada.

8.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos

Dado que los estudios incluidos presentan diseños diferentes la calidad fue valorada a través de criterios basados en: diseño del estudio, representatividad de la

muestra, la claridad del análisis y el riesgo de sesgo; clasificándolos de calidad: alta, moderada o baja; este criterio apoyado en términos de lectura crítica.

Tabla 6. Criterios de clasificación de la calidad metodológica

Nivel de calidad	Descripción
Alta	Cohorte prospectiva o estudio poblacional con definición sólida del desenlace y análisis estadístico claro.
Moderada	Revisión bien estructurada o estudio observacional con limitaciones relacionadas con confusión, representatividad o medición.
Baja	Estudio local, transversal o descriptivo con muestreo limitado y menor robustez diagnóstica o metodológica.

Elaborado por: Investigador

A continuación, se encontrará la clasificación de la calidad metodológica con la descripción de cada uno de los artículos incluidos.

Tabla 7. Calidad metodológica de los estudios incluidos

Autor(es) y año	Clasificación de calidad	Descripción metodológica
Zou, Hui & Nguyen (2020)	Moderada	Estudio de prevalencia, con utilidad descriptiva. Presenta limitaciones asociadas al uso de datos secundarios.
Cantoral, Montoya & Luna (2020)	Alta / Moderada-Alta	Estudio de cohorte que evalúa la asociación entre exposiciones tempranas y la aparición de EHGNA en adultos jóvenes. Diseño adecuado para inferir temporalidad.
Faris & Thanoon Al-Aba (2021)	Baja / Moderada-Baja	Estudio de alcance local, probablemente basado en muestra de conveniencia, con limitada capacidad de generalización.
Golabi, Owringi & Younossi (2024)	Moderada	Revisión global de la evidencia útil para contextualizar el problema, aunque no aporta datos primarios.
Murag, Ahmed & Kim (2020)	Moderada	Revisión bibliográfica que sintetiza tendencias y evidencia disponible.
Teng, Cheng, Huang & Chan (2022)	Moderada-Baja	Buen rigor metodológico y síntesis estructurada de la evidencia.
Wong, Eksted & Lai (2023)	Moderada	Revisión bibliográfica centrada en tendencias globales y desenlaces de EHGNA. Proporciona una visión amplia, pero basada en evidencia secundaria.

Elaborado por: Investigador

La valoración metodológica de los estudios incluidos evidencia mayoritariamente evidencia de calidad moderada, correspondiente principalmente a revisiones bibliográficas y estudios observacionales que aportan información relevante sobre la epidemiología, tendencias y desenlaces de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), si bien con las limitaciones propias del uso de evidencia secundaria. Entre ellos se encuentran los trabajos de Zou, Hui y Nguyen (2020), Golabi, Owringi y Younossi (2024), Murag, Ahmed y Kim (2020), Wong, Eksted y Lai (2023).

Por otra parte, el estudio de Cantoral, Montoya y Luna (2020) fue el que presentó mayor solidez metodológica, ya que se trataba de una cohorte que permite establecer la temporalidad entre las exposiciones tempranas y el desarrollo de EHGNA en jóvenes adultos, por lo que fue calificado como de calidad alta o moderada-alta. Por el contrario, Faris y Thanoon Al-Aba (2021) fue de calidad baja a moderada-baja por su alcance local y poca capacidad de generalización. El estudio de Teng, Cheng, Huang y Chan (2022), también, fue clasificado como de calidad moderada-baja, pero destaca por una síntesis estructurada de la evidencia y el rigor metodológico adecuado.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere una base científica suficiente para describir la magnitud y los factores asociados a la EHGNA, aunque la mayor parte de los estudios corresponde a revisiones o diseños observacionales, siendo escasos los estudios longitudinales de alta calidad que permitan establecer relaciones causales con mayor certeza.

9. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos permiten sostener que la EHGNA continúa siendo un problema clínico de elevada relevancia en adultos con obesidad grado I y II, no sólo por su frecuencia sino también por su asociación con un perfil metabólico de mayor complejidad. En la literatura reciente se ha estimado una prevalencia global de EHGNA en adultos de alrededor del 32% y su tendencia ha sido creciente en los últimos años, con valores más elevados en estudios recientes que en los realizados antes de 2005 (Teng & Huang, 2023). Esa magnitud corrobora que la enfermedad no es un hallazgo incidental,

sino una condición estrechamente vinculada con la epidemia de obesidad y con la transición epidemiológica a trastornos cardiometabólicos de curso crónico (Wong, Eksted, & Lai, 2023), (Han, Baik, & Kim, 2022). En este contexto, los hallazgos del presente trabajo adquieren relevancia, ya que refuerzan la necesidad de interpretar la obesidad grado I y II, no sólo como un marcador antropométrico, sino como un contexto biológico que aumenta la probabilidad de esteatosis hepática y de progresión clínica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los resultados son coherentes con el modelo clásico que asocia la obesidad, la resistencia a la insulina, la inflamación y la acumulación intrahepática de triglicéridos. Desde hace años, la teoría metabólica sostiene que la esteatosis aparece cuando la captación y la síntesis hepática de ácidos grasos superan su oxidación y exportación, lo que genera una acumulación de grasa intrahepática que se asocia con alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico (Fabbrini, Sullivan, & Klein, 2009). Aunque el modelo se formuló anteriormente al período solicitado, sigue siendo útil para interpretar los resultados actuales, en especial porque estudios recientes continúan señalando que la expansión de la obesidad y de la disfunción metabólica explica gran parte del incremento de EHGNA a nivel mundial (Teng & Huang, 2023), (Wong, Eksted, & Lai, 2023). Por ello, en adultos obesos grados I y II, la presencia de EHGNA probablemente no sea solamente reflejo de exceso ponderal, sino de una forma de adiposidad metabólicamente activa, con implicaciones hepáticas y sistémicas. Sin embargo, esta interpretación debe hacerse con cautela, ya que los estudios revisados no permiten aislar completamente el peso relativo de cada componente fisiopatológico.

Lo importante de las pruebas actuales es que la obesidad en sí misma no explica la heterogeneidad clínica de la enfermedad. Aunque la EHGNA es más frecuente en población obesa, también se puede observar en sujetos no obesos o de peso normal, lo que apoya la idea de que existen fenotipos diferenciados (Zou, Hui, & Nguyen, 2020),

(Chan W. , 2023). En el estudio de Zou y cols. una proporción importante de los individuos con EHGNA no era obesa, y este subgrupo tuvo mayor carga de comorbilidades metabólicas y mayor fibrosis avanzada que los obesos con EHGNA (Zou, Hui, & Nguyen, 2020). Este hallazgo es importante porque obliga a prevenir una lectura reduccionista, basada sólo en el IMC. Para el presente trabajo, ello sugiere que en obesidad grado I y II la evaluación del riesgo hepático debería integrar variables metabólicas y no limitarse al grado de obesidad. Sin embargo, hay que señalar que la evidencia sobre fenotipos no obesos no puede extrapolarse directamente a la obesidad grado I y II, sino que sirve para resaltar que el riesgo y la gravedad no dependen linealmente del IMC.

Los estudios incluidos muestran que en cuanto a la magnitud de asociación, el exceso de peso y la distribución central de la adiposidad siguen siendo factores fuertemente asociados con la NAFLD. Pang informó que tanto la obesidad general como la obesidad central se relacionaron de manera independiente con el riesgo de EHGNA (Pang, 2015). Aunque este estudio no se limitó a la obesidad grado I y II, su utilidad interpretativa es clara: en individuos con obesidad menos severa, la adiposidad abdominal podría funcionar como un marcador más sensible de riesgo hepático que el peso corporal total. Esta idea está en línea con la tendencia actual de la MASLD, donde el componente metabólico pasa a primer plano. En este contexto, esto sugiere que los pacientes obesos grado I y II pueden tener una carga hepática importante incluso sin obesidad extrema, sobre todo si coexisten alteraciones como disglucemia, hipertrigliceridemia o hipertensión. Sin embargo, esta afirmación debe entenderse como inferencia clínica, porque los estudios revisados no proporcionan medidas específicas de asociación para cada grado de obesidad.

También la evidencia apunta que la distribución epidemiológica de la enfermedad hepática grasa asociada a obesidad es variable dependiendo de la edad, el sexo y el contexto geográfico. La revisión global de Teng et al. reportó una prevalencia mundial de EHGNA en adultos del 32% y describió diferencias por sexo, con mayor frecuencia en varones, así como un aumento temporal de la prevalencia en estudios recientes (Teng & Huang, 2023). Por su parte, Wong y cols. indicaron que la prevalencia mundial actual ronda el 38% y que la enfermedad se está manifestando a edades más precoces, lo que amplía el tiempo de exposición a complicaciones hepáticas y extrahepáticas (Wong, Eksted, & Lai, 2023). Estas observaciones son importantes para interpretar la población adulta con obesidad grado I y II, ya que sugieren que la detección temprana debe priorizarse incluso en pacientes sin obesidad severa. La literatura reciente coincide además en que existe heterogeneidad geográfica y socioeconómica, probablemente relacionada con factores dietéticos, genéticos y de entorno (Teng & Huang, 2023), (Wong, Eksted, & Lai, 2023).

La literatura muestra de forma consistente que no sólo se debe considerar la prevalencia de la enfermedad sino también sus desenlaces. Los individuos con EHGNA no obesa presentaron una mayor mortalidad acumulada a 15 años que los obesos con EHGNA, aunque al ajustar por variables como diabetes y fibrosis la asociación independiente con mortalidad no fue significativa (Zou, Hui, & Nguyen, 2020). Este aparente supuesto nos dirige a que la carga pronóstica de la EHGNA está mediada sobretudo por el grado de disfunción metabólica y por la fibrosis, más que por la contextura física en sí (Zou, Hui, & Nguyen, 2020). En pacientes obesos grado I y II, implica que la prioridad no solo debe ser confirmar la esteatosis, sino buscar fibrosis y variaciones metabólicas. Así lo asegura la investigación de Golabi et al. al indicar que el

screening del “EHGNA de alto riesgo”, en específico aquel con fibrosis F2 o mayor, reviste prioridad clínica y ha de vincularse a acciones de manejo oportuno (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024). Por lo cual, el interés del diagnóstico de obesidad grados I y II también debe llevarnos a estratificar el riesgo y prevenir la progresión.

En cuanto a la calidad de las investigaciones, se admite que una gran parte proviene de revisiones narrativas, lo que restringe la exactitud comparativa entre poblaciones (Wong, Eksted, & Lai, 2023) (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024) (Wong, Eksted, & Lai, 2023). En estudios observacionales, incluso, la diversidad en los criterios diagnóstico, la utilización de eco, marcadores no invasivos o técnicas de gabinete avanzadas, así como la posibilidad de que se produzca un sesgo de selección, hacen difícil la comparación directa de prevalencias y asociaciones (Chan W. , 2023). Chan también indicó que las diferencias entre las investigaciones de EHGNA en pacientes obesos y no obesos pueden estar afectados por el sesgo de selección, la subestimación del consumo de alcohol y los cambios de peso no considerados longitudinalmente (Chan W. , 2023). Esta observación es clave para interpretar lo encontrado de cualquier investigación sobre obesidad grado I y II: si el diagnóstico de EHGNA se basa en metodología heterogeneas, la prevalencia que se observa puede cambiar sustancialmente y la magnitud de asociación podría estar sobre o subestimada. Consecuentemente, debe partirse de la base que parte de las investigaciones disponibles proporcionan una estimación aproximada del fenómeno, más que una cuantificación exacta.

Este cambio entre los conceptos de NAFLD a MASLD robustece la interpretación metabólica de los resultados. Contrariamente a las investigaciones revisadas todavía utilizan preferentemente la terminología EHGNA, varios recalcan que la patología está relacionada estrechamente con la disfunción metabólica y la gordura (Han, Baik, & Kim,

2022), (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024). En pacientes que sufren obesidad grado I y II, este cambio de conceptos conceptual resulta especialmente útil, ya que desplaza el enfoque desde la exclusión etiológica hacia el riesgo cardio metabólico. No obstante, porque los documentos estudiado no evalúan directamente la nueva definición de MASLD en poblaciones con obesidad grado I y II, cualquier aplicación a este grupo se deberá considerarse como interpretativa y no deberá interpretarse como concluyente (Fabbrini, Sullivan, & Klein, 2009) (Han, Baik, & Kim, 2022).

En conclusión, los artículos estudiados coinciden con la necesidad de un abordaje clínico más activo. La investigación de Chan indica que los test no invasivos para la fibrosis funcionan mejor en adultos delgados o no obesos, lo que nos indica que en adultos obesos la evaluación podría ser más compleja y requerir de acciones complementarias (Chan W. , 2023). Así mismo, Golabi et al. destaca la relevancia de los algoritmos de estratificación de riesgo en el ámbito de la atención primaria y la endocrinología para la identificación de casos de enfermedad hepática grasa en alto riesgo (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024). Esta sugerencia es relevante sobre todo para el grupo con obesidad grado I y II ya que es una población en el que la prevalencia puede ser sobradamente alta como para probar un screening selectivo. Esta conclusión, deberá ser tomada con prudencia: las investigaciones actuales avalan una estratificación de riesgo, pero no indican de forma general el mejor umbral de Índice de Masa Corporal o la combinación de marcadores para cada nivel de obesidad.

Finalmente, las investigaciones de los últimos 5 años señalan que la EHGNA es bastante frecuente, metabólicamente diversa y clínicamente significativa en adultos con obesidad grado I y II, aunque los estudios disponibles poseen amplias limitaciones

metodológicas que provocan que no se logre calcular con precisión la extensión del problema en este grupo poblacional. La interpretación más robusta es que la obesidad, en particular cuando se combina con adiposidad central y disfunción metabólica, aumenta el riesgo de enfermedad hepática grasa y fibrosis, y que el pronóstico depende más del perfil metabólico y del daño histológico que del peso corporal aislado (Golabi, Owrangi, & Younossi, 2024) (Pang, 2015) (Zou, Hui, & Nguyen, 2020). Por lo tanto, los hallazgos deben leerse como un intento de integrar el enfoque hepatológico con la evaluación cardiometabólica, dando prioridad a la identificación temprana de pacientes en riesgo y no sólo la categorización antropométrica

10. CONCLUSIÓN

La evidencia analizada de los últimos 5 años indica que la prevalencia de EHGNA en adultos con obesidad es heterogénea dependiendo del ámbito asistencial, la población y la herramienta diagnóstica empleada, desde un 17% descrito en México hasta un 68% en Irak.

La obesidad grado I–II se asocia de forma clara con la EHGNA (relación positiva) y es una causa importante de esteatosis hepática, riesgo de fibrosis y deterioro cardiometabólico en adultos. La heterogeneidad de la enfermedad confirma que el Índice de Masa Corporal por sí solo, no basta para clasificar el riesgo, tampoco el peso lo explica

todo, es decir que la obesidad metabólicamente saludable puede cursar con EHGNA y los sujetos con contextura delgada. Con éste antecedente, una valoración que combine biomarcadores séricos como FIB-4 con la elastografía hepática (FibroScan) ofrece una estratificación del riesgo de fibrosis más precisa que el uso aislado de cualquiera de estas pruebas.

En la práctica clínica, esto implica que los adultos con obesidad grado I–II deben recibir tamizaje activo y estratificación temprana del riesgo, incluso sin signos evidentes de daño hepático. Asimismo, los enfoques integrados que combinan diferentes especialidades con medicina interna (hepatología), endocrinología, nutrición para el tratamiento de la obesidad son más efectivos que los modelos de manejo fragmentado o individual.

Luego de su valoración metodológica los estudios incluidos luego muestran mayoritariamente evidencia de calidad moderada, correspondiente principalmente a revisiones bibliográficas y estudios observacionales que aportaron información relevante sobre la epidemiología, tendencias y desenlaces de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

11. RECOMENDACIONES

- Aplicar protocolos de detección sistemática y estratificación precoz del riesgo en adultos obesos grado I–II, incluso aunque no muestren signos clínicos evidentes de enfermedad hepática.
- Priorizar las intervenciones dirigidas al control del peso corporal como componente central de la prevención y del tratamiento.
- Reforzar las acciones orientadas a la mejora de la calidad de la alimentación y a la reducción de factores de riesgo cardiometabólico modificables.

- Adoptar un modelo interdisciplinario de atención que integre medicina interna, endocrinología, nutrición y tratamiento de la obesidad, evitando abordajes fragmentados.
- Impulsar estudios primarios estandarizados que permitan definir con mayor precisión los factores asociados a la progresión de la enfermedad y que ayuden a mejorar la toma de decisiones clínicas

12. BIBLIOGRAFIA

- Abucha, J., Wollel, M., Somannagari, N., Kasagga, A., Sapkota, A., Changaramkumarath, G., & Mohammed, L. (2025). Clinical Predictors of Progression From Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease to Cirrhosis: A Narrative Review. *Cureus*, 91628.
- Adeniyi, A., Arowoogun, J., Okolo, C., & Chidi, R. (2024). Ethical considerations in healthcare IT: A review of data privacy and patient consent issues. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 1660–1668.
- Agius, R., Pace, N., & Fava, S. (2023). Phenotyping obesity: A focus on metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy normal weight. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 3725.
- Ahadi, M., Molooghi, K., Masoudifar, N., Namdar, A., Vossoughinia, H., & Farzanehfard, M. (2020). A review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and lean individuals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1497–1507.

- Alam, S., Kumar Datta, P., Alam, M., & Jahid, M. (2024). Effect of probiotics supplementation on liver stiffness and steatosis in patients with NAFLD. *Hepatology forum*, 18-24.
- Ali, M., Hassan, C., Masrur, M., Bianco, F., & Naquiallah, D. (2021). Adipose Tissue Hypoxia Correlates with Adipokine Hypomethylation and Vascular Dysfunction. *Biomedicines*, 9.
- Almeida, N., Rocha, R., Daltro, C., Almeida de Souza, C., Rafael, P., Curvelo, M., & Pinchemel, H. (2022). Anthropometric clinical indicators of visceral adiposity as predictors of nonalcoholic fatty liver disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 1544-1549.
- Anandraj, E., Emil Mózes, F., Ajmer Jayaswal, A., & Bossuyt, P. (2021). Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 770-785.
- Armandi, A., & Bugianesi, E. (2021). Natural history of NASH. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 78-82.
- Atómica, O. I. (s.f.). IAEA. Obtenido de <https://www.iaea.org/es/temas/calidad-de-la-dieta>
- Bai, W., & Zhu, Z. (2025). Multiorgan crosstalk in MASLD/MASH: from hepatic pathogenesis to systemic complications. *Frontiers in Endocrinology*, 1720780.
- Baldares, M. J. (2013). Trastornos de la Conducta Alimentaria. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX*, 476-477.
- Baldelli, S., Aiello, G., Mansilla, E., & Campaci, D. (2024). The Role of Adipose Tissue and Nutrition in the Regulation of Adiponectin. *Nutrients*, 15.
- Blüher, M. (2020). Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*, 1-16.
- Bo, T., Gao, L., Yao, Z., Shao, S., & Wang, X. (2024). Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cell metabolism*, 947-968.
- Boden, G., & Salehi, S. (2013). Why does obesity increase the risk for cardiovascular disease? *Current pharmaceutical design*, 5678-83.
- Borges-Canha, M., Neves, J., Silva, M., Mendonça, F., Moreno, T., & Ribeiro, S. (2022). Waist-to-Hip Ratio and Inflammatory Parameters Are Associated with Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Morbid Obesity. *Biomedicines*, 2416.
- Bouhamou, F., Salioun, M., Serraj, I., & Kabbaj, N. (2023). FIB-4, APRI, and NFS Scores Compared to FibroScan for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 797-801.
- Brandão, I., Martins, M., & Monteiro, R. (2020). Metabolically Healthy Obesity—Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*, 48.

- Bugianesi, E., Leone, A., & Vanni, E. (2002). Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular cancer. *Gastroenterology*, 134-140.
- Calleja, J., & Hernandez, M. (2023). La enfermedad hepática metabólica: una nueva pandemia prevenible. *Revista de Gastroenterología de México*, 197-198.
- Cantoral, A., Montoya, A., & Luna, L. (2020). Overweight and obesity status from the prenatal period to adolescence and its association with non-alcoholic fatty liver disease in young adults: cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1200-1209.
- Cao, S., Pan, Y., Tang, J., Terker, A., Arroyo, J., & Jin, G. (2022). EGFR-mediated activation of adipose tissue macrophages promotes obesity and insulin resistance. *Nature Communications*, 4684.
- Carazo, Á., & Salmerón, J. (2014). La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) asociada a obesidad: un proceso multifactorial. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 106(8), 501-504.
- Carvajal, C. C. (2017). Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *SciELO*, 175-193.
- Castelo Rivas, W., Cedeño Romero, J., Cruzate Rodríguez, N., & Cofre Rodríguez, M. (2023). Sobrepeso, obesidad y autoestima de adolescentes en una zona rural del Ecuador. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*, 23-28.
- Cerneja, S. (2024). NAFLD Fibrosis Progression and Type 2 Diabetes: The Hepatic–Metabolic Interplay. *Life*, 272.
- Chalasani, N., Younossi, Z., & Lavine, J. (2012). The diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 1592-1609.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J., & Mae, A. (2012). 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*, 2005–2023.
- Chan, W. (2023). Comparison between obese and non-obese nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology*, 58-67.
- Chan, W. (2023). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 197-213.
- Chouik, Y., & Aubin, A. (2024). The grade of obesity affects the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in individuals with MASLD. *Obesity*, 1114–1124.
- Cisneros Caicedo, A., Garcés Bravo, J., & Ganchozo Zambrano, W. (2021). La obesidad como factor de riesgo en la diabetes mellitus tipo 2 en jóvenes de 12-19 años. *Polo del Conocimiento*, 1376-1394.

- Clark, J. (2002). Enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterology*, 1649-1657.
- Dallio, M., Sangineto, M., & Romeo, M. (2021). Immunity as Cornerstone of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Contribution of Oxidative Stress in the Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 436.
- De Alwis, N. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal of Hepatology*, 104-112.
- De, A., Mehta, M., Singh, P., & Bha, N. (2022). Lean Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have less metabolic risk factors but similar liver disease severity as non-lean patients with NAFLD. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 63.
- Devasia, A., Ramasamy, A., & Leo, C. (2025). Current Therapeutic Landscape for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 1778.
- Dey, F. (2025). The emerging phenotype of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: what's different? *Frontiers in Endocrinology*, 16.
- Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Internal and emergency medicine*, 275-293.
- Drożdż, D., Álvarez Pitti, J., & Wójc, M. (2021). Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*, 4176.
- Engin, A. (2017). Hipoxia del tejido adiposo en la obesidad y su impacto en los preadipocitos y macrófagos: hipótesis de la hipoxia. *Biología médica experimental avanzada*, 305-326.
- Eskridge, W., Cryer, D., Schattenbe, J., Gastaldelli, A., Malhi, H., Allen, A., . . . Sanyal, A. (2023). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: The Patient and Physician Perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 6216.
- Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2009). Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic, and Clinical Implications. *Hepatology*, 678-689.
- Faris , M., & Thanoon Al-Aba, K. (2021). Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases Among Obese Adults in Mosul City. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 2711-2715.
- Francque, S., & Dirinck , E. (2022). NAFLD prevalence and severity in overweight and obese populations. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2-3.
- Fromenty, B., & Roden , M. (2023). Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *Journal of hepatology*, 415-429.
- Geng, Y., Nico, K., & Meijer, V. (2021). How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non alcoholic fatty liver. *Hepatology International*, 21-35.

- Gera, A., & Sood, J. (2023). Informed consent – Ethical doctrine and a legal mandate. *Current Medicine Research and Practice*, 286-291.
- Ghazanfar, H., Javed, N., Qasim, A., Zacharia, G., Ghanzanfar, A., Jyala, A., & Shehi, E. (2024). Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis and Progression to Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Cancers*, 2-17.
- Gliniak, C., Pedersen, L., & Scherer, P. (2023). Adipose tissue fibrosis: the unwanted houseguest invited by obesity. *he Journal of Endocrinology*, 259.
- Godoy Matos, A., Silva, W., & Valerio, C. (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome.*, 60.
- Godoy-Matos, A., Silva, W., & Valerio, C. (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 1-20.
- Godoy-Matos, A., Silva, W., & Valerio, C. (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. Amélio F. Godoy-Matos, Wellington S. Silva Júnior, Cynthia Melissa Valério. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 60.
- Golabi, P., Owraangi, S., & Younossi, Z. (2024). Global perspective on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis - prevalence, clinical impact, economic implications and management strategies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, S1–S9.
- Gruen, M., Hao, M., & Piston, D. (2007). Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *American journal of physiology. Cell physiology*, 1481-1488.
- Guanlin, L., Zhang, X., & Lin, H. (2022). Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese medical journal*, 532–546.
- Guilherme, A., & Virbasius, J. (2008). Adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Reviews Immunology*, 367–377.
- Guillén, E. C., Rosenstock, S. C., & Sánchez, A. C. (2018). Obesidad y cáncer. *SciELO*, 35.
- Han, S., Baik, S. K., & Kim, M. Y. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clinical and Molecular Hepatology*, 5-16.
- Hanlon, C., & Yuan, L. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Visceral Adipose Tissue. *Clinical liver disease*, 106-110.
- Hernández, Á. (2024). Declaración de Helsinki: principios éticos de la investigación médica con seres humanos. Revisión de 2024. *Revista Pediatría Atención Primaria*, 439-443.
- Hu, S., Cassim, B., Zhu, Y., & Xiao-Li, P. (2024). Loss of adipose ATF3 promotes adipose tissue lipolysis and the development of MASH. *Communications Biology*.

- Ioannidou, A., Alatar, S., Schipper, R., & Baganha, F. (2021). Hypertrophied human adipocyte spheroids as in vitro model of weight gain and adipose tissue dysfunction. *The Journal of Physiology*, 869-883.
- Ismaiel, A., Jaaouani, A., Leucuta, D.-C., Popa, S.-L., & Dumitrascu, D. (2021). The Visceral Adiposity Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*, 1890.
- Jang, W., & Song, J. (2023). Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification: A Review. *Diagnostics*, 1-17.
- Jiang, X., Zheng, J., Zhang, S., Wang, B., Wu, C., & Guo, X. (2020). Advances in the Involvement of Gut Microbiota in Pathophysiology of NAFLD. *Frontiers in medicine*, 361.
- Kalina, P. (2020). Ethical and Legal Manifestations of Informed Consent. *Technium*, 753–758.
- Kaufer Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2021). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *INTER DISCIPLINA*, 147-175.
- Kawai, T., Autieri, M., & Scal, R. (2021). Inflamación del tejido adiposo y disfunción metabólica en la obesidad. *Revista Americana de Fisiología Celular*, 375-391.
- Kechagias, S., Ekstedt, M., Simonsson, C., & Nasr, P. (2022). Non-invasive diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones*, 349–368.
- Kheong Chan, W., Huat Chuah, K., Bhavani Rajaram, R., & Ling Lim, L. (2023). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 197–213.
- Kobayashi, T., Iwaki, M., Nakajima, A., Nogami, A., & Yoneda, M. (2022). Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut–Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 11689.
- Koenen, M., Hill, M., & Coh, P. (2021). Obesidad, tejido adiposo y disfunción vascular. *Asociación Americana del Corazón*, 951-968.
- Kohata, Y., Fujiwara, Y., Machida, H., Okazaki, H., & Yamagami, H. (2012). Pathogenesis of proton-pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 58-62.
- Koliaki, C., Dalamaga, M., Kakounis, K., & Liatis, S. (2025). Metabolically Healthy Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Navigating the Controversies in Disease Development and Progression. *Current obesity reports.*, 637-639.
- Kumar, A., Arora, A., & Sharma, P. (2024). Visceral Fat and Diabetes: Associations With Liver Fibrosis in Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 1-10.

- Kurihara, C., Kerpel-Fronius, S., Becker, S., & Kar, A. (2024). Declaration of Helsinki: ethical norm in pursuit of common global goals. *Frontiers in Medicine Regulatory Science*, 1-5.
- Landecheo, M., Tuero, C., Valenti, V., Bilbao, I., & De la Higuera, M. (2019). Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 2664.
- Lazo, M., Hernaez, R., Eberhardt, M., & Bonekamp, S. (2013). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*, 1988-1994.
- Le, M., Yeo YH, Y., & Li, X. (2022). Prevalencia global de la NAFLD: una revisión sistemática y metaanálisis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2809-2817.
- Lee, H. H., Lee, H., & Kim, E. J. (2023). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut*, 533–540.
- Leung, C., Jun, L., & Kim, S. (2022). A physiological adipose-on-chip disease model to mimic adipocyte hypertrophy and inflammation in obesity. *Organs-on-a-Chip*.
- Li, Y., & Anggraini Ngandiri, D. (2022). The Molecular Brakes of Adipose Tissue Lipolysis. *Frontiers in Physiology*.
- Liu, F., He, J., Wang, H., Zhu, D., & Bi, Y. (2020). Morfología del tejido adiposo: un factor crítico en la regulación de las enfermedades metabólicas humanas y la disfunción del tejido adiposo. *Cirugía de Obesidad*, 5086-5100.
- Liu, J., Ayada, I., Zhang, X., & Wang, L. (2021). Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.*, 573-582.
- Ma, Y., Lee, G., Heo, S.-Y., & Roh, Y.-S. (2021). Oxidative Stress Is a Key Modulator in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants*, 91.
- Marcelin, G., Silveira, A., Bhering Martins, L., & Ferreira, A. (2019). Descifrando las interacciones celulares subyacentes a la fibrosis del tejido adiposo inducida por la obesidad. *Journal of Clinical Investigation*, 4032–4040.
- Marušić, M., Paić, M., Knobloch, M., & Liberati, A. (2021). NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*.
- Mechanick, J., Zhao, S., & Garvey, T. (2018). Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *World Heart Federation*, 113-127.
- Méndez Sánchez, N., & Chávez Tapia, N. (2004). Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Revista de investigación clínica*, 72-82.
- Mendis, S., & Graham, I. (2025). Alarming Rise of Obesity: The 4th United Nations High-Level Meeting on Noncommunicable Diseases and Mental Health Should Advance Action to Tackle Obesity. *Global Heart*, 70.

- Michailidou, Z. (2019). Funciones fundamentales de la señalización de la hipoxia en el metabolismo del tejido adiposo y la inflamación en la obesidad. *Current Opinion in Physiology*, 39-43.
- Muir, L., Neeley, C., Meyer, K., & Baker, N. (2016). Fibrosis, hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo: correlaciones con la diabetes en la obesidad humana. *Obesity*, 597-605.
- Murag, S., Ahmed, A., & Kim, D. (2020). Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and Liver*.
- Organizacion Mundial de la Salud. (2024). *Obesidad y Sobrepeso*. Obtenido de Obesidad y Sobrepeso: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Pablos Velasco, P., & Martínez Martín, F. (2006). Significado clínico de la obesidad abdominal. *Elsevier*, 54(5)-265-71.
- Pacheco Torres, L., Piñeiro Lamas, R., Fragoso Arbelo, T., & Valdés Alonso, M. (2006). Hígado graso no alcohólico en niños obesos. *Revista Cubana de Pediatría*, 7.
- Pagadala, M., & McCullough, A. (2012). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: not all about body mass index. *The American journal of gastroenterology*, 1859–1861.
- Palma, R., Pronio, A., & Romeo, M. (2022). The role of insulin resistance in fueling NAFLD pathogenesis: From molecular mechanisms to clinical implications. *Journal of Clinical Medicine*, 3649.
- Pan , Y., Cao, S., & Tan , J. (2022). Cyclooxygenase-2 in adipose tissue macrophages limits adipose tissue dysfunction in obese mice. *American Society for Clinical Investigation*, 9.
- Pang, Q. (2015). Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World Journal of Gastroenterology*, 1650-1662.
- Papadopoulos, G., Giannousi , E., Avdi, A., Velliou, R.-I., Nikolakopoulou, P., & Chatzigeorgiou, A. (2024). T cell-mediated adaptive immunity in the transition from metabolic dysfunction-associated steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 1343806.
- Pereira, L., de Barros, F., & Guarana, T. (2024). Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease assessment of patients with obesity and metabolic syndrome guideline from the brazilian society of bariatric and metabolic surgery. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*.
- Porro, S., Genchi , V., Cignarelli, A., Natalicchio, A., & Laviola, L. (2021). Tejido adiposo dismetabólico en la obesidad: características morfológicas y funcionales de las células madre adiposas y los adipocitos maduros en sujetos obesos sanos y no sanos. *Sociedad Italiana de Endocrinología*, 921-941.
- Portincasa, P., Bonfrate, L., & Khalil, M. (2021). Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines*, 83.

- Prieto, R. G. (2004). Efectos de los suplementos de creatina en el rendimiento físico. *Revista Digital Buenos Aires*.
- Quek, J., Chan, K., & Wong, Z. Y. (2023). Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 20-30.
- Ramai, D., Tai, W., Rivera, M., Facciorusso, A., Tartaglia, N., Pacilli, M., . . . Sacco, R. (2021). Natural Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis to Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*, 184.
- Ramanathan, R., Ali, A., & Ibdah, J. (2022). Mitochondrial Dysfunction Plays Central Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 7280.
- Reyes, M., Fos, J., Serra, D., Herrero, L., & Sánchez, D. (2021). Disfunción del tejido adiposo blanco en la obesidad y el envejecimiento. *Bioquímica Farmacológica*.
- Richard B Kreider⁴, C. W. (2010). Efectos de la Suplementación con Creatina Combinada con Extracto de Fenogreco versus Creatina con Carbohidratos Sobre las Adaptaciones al Entrenamiento con Sobrecarga. *PubliCE*.
- Rinella, M., Lazarus, J., Ratziu, V., & Villota Rivas, M. (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*, 1542-1556.
- Salmerón, J., & Carazo, Á. (2014). La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) asociada a obesidad: un proceso multifactorial. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 501-504.
- Sandu, A. (2024). Social and Legal Perspectives on Informed Consent. A Bioethical Approach. *Logos Universality Mentality Education Novelty: Social Sciences*, 114-125.
- Sawicka-Gutaj, N., Gruszczyński, D., Guzik, P., Mostowska, A., & Walkowiak, J. (2022). Publication ethics of human studies in the light of the Declaration of Helsinki – a mini-review. *Journal of Medical Science*, 81-85.
- Shuaho, L., & Jensen, M. (2025). Human Adipose Tissue Metabolism in Obesity. *Journal of obesity & metabolic syndrome*.
- Song, Q., & Zhang, X. (2022). The Role of Gut-Liver Axis in Gut Microbiome Dysbiosis Associated NAFLD and NAFLD-HCC. *Biomedicines*, 524.
- Song, S., Son, D.-H., Baik, S.-J., Cho, W.-J., & Lee, Y.-J. (2022). Triglyceride Glucose-Waist Circumference (TyG-WC) Is a Reliable Marker to Predict Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*, 2251.
- Tafur Sánchez, C. (2022). Estudio de la prevalencia y factores asociados a la enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. Valladolid, Valladolid, España.

- Tang, A., Han, C., & Phang, P. (2022). Comparative Burden of Metabolic Dysfunction in Lean NAFLD vs Non-lean NAFLD - A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.*, 1750-1760.
- Teng, M., & Huang, D. (2023). Incidencia y prevalencia global de enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Clin Mol Hepatol*, 32-42.
- Teng, M., Cheng, H., Huang, D., & Chan, K. (2022). Incidencia y prevalencia a nivel mundial de enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Clinical and molecular hepatology*, 32-42.
- Ter Horst, K., Vatner, D., Zhang, D., Cline, G., & Ackermans, A. (2021). Hepatic Insulin Resistance Is Not Pathway Selective in Humans With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Care*, 489-498.
- Trayhurn, P., & Yousef, S. (2015). Privación de oxígeno y respuesta celular a la hipoxia en adipocitos: perspectivas sobre los tejidos adiposos blanco y marrón en la obesidad. *Fronteras en endocrinología*, 19.
- Tucak, I., & Pelčić, G. (2023). Informed Consent and Public Health. *Migration and Medicine*, 65-86.
- Unamuno, X., Gómez, J., Rodríguez, A., & Becerril, S. (2018). Desregulación de las adipocinas e inflamación del tejido adiposo en la obesidad humana. *Clinical Investigation*.
- Vicente Herrero, M. T., Ramírez Iñiguez de la Torre, M. V., & López González, Á. A. (2022). Obesidad, hábitos de vida y riesgo de hígado graso en la población laboral española durante la pandemia por COVID-19. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 93-98.
- Vidal-Cevallos, P., Sorroza-Martínez, A., Chavez, N., Uribe, M., Montalvo, E., & Nuño, N. (2024). The Relationship between Pathogenesis and Possible Treatments for the MASLD-Cirrhosis Spectrum. *International journal of molecular sciences.*, 4397.
- Wang, H., Tsung, A., Mishra, L., & Huang, H. (2024). Regulatory T cell: a double-edged sword from metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*, 105031.
- Wasilewska, N., & Marek, D. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity. *Clinical and experimental hepatology*, 1-6.
- White, U. (2023). Adipose tissue expansion in obesity, health, and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11.
- Wong, V., Eksted, M., & Lai, G. (2023). Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *Journal of Hepatology*, 842-852.
- Xiang, L., Li, X., Luo, Y., Zhou, B., Liu, Y., Li, Y., . . . Lia, L. (2022). A multi-omic landscape of steatosis-to-NASH progression. *Life metabolism.*, 242-257.

- You, H., Wang, X., Ma, L., Zhang, F., Zhang, H., Wang, Y., . . . Tang, R. (2023). Insights into the impact of hepatitis B virus on hepatic stellate cell activation. *Cell communication and signaling : CCS*, 70.
- Younossi, Z., Kalligeros, M., & Henry, L. (2024). Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, 32-50.
- Yu, J., Qiu, J., Zhang, Z., Cui, X., & Guo, W. (2023). Redox Biology in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Advanced biology*, 220-234.
- Zeng, G., Wang, P., & Yuan, J. (2024). Impact of different cardiometabolic risk factors in MASLD: rethinking overweight/obesity criteria. *European Journal of Preventive Cardiology*, 568.
- Zhang, W., Conway, S., & Liu, Y. (2021). Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury. *Cells*, 2129.
- Zhang, X., Sharma, P., Maschmeyer, P., Hu, Y., Lou, M., Kim, J., . . . Winau, F. (2023). GARP on hepatic stellate cells is essential for the development of liver fibrosis. *Journal of hepatology*, 1214-1225.
- Zheng, H., Sechi, L., & Pio, E. (2024). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Cardiovascular Diabetology*, 346.
- Zobair, Y., Pegah, G., & Paik, J. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 1335-1347.
- Zou, B., Hui, Y., & Nguyen, V. (2020). Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016. *Journal of Internal Medicine*, 139-151.