

Evaluación de la fibrogénesis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tratados con propóleos rojo oral cubano

Evaluation of hepatic fibrogenesis in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with cuban oral red propolis

Pedro E. Velbes Marquetti^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7440-0216>

Suseily Martínez Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0002-5379-2360>

Josánne Soto Matos¹ <https://orcid.org/0000-0002-0606-3737>

Jorge L. Hernández Castro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0935-0587>

Adolfo Pérez Piñero¹ <https://orcid.org/0000-0001-8312-8533>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. pedrovelbes@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por depósito de grasa no alcohólica constituye una pandemia del mundo contemporáneo. Su espectro silente atraviesa estadios de cronicidad y puede llegar a la cirrosis hepática y sobre esta pudiera desarrollarse un hepatocarcinoma. No existen tratamientos y solo se puede actuar sobre los factores de riesgo.

Objetivo: Evaluar el efecto citohepatoprotector y antifibrótico del propóleos rojo cubano oral en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes seleccionados de las consultas de Gastroenterología, Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” durante el periodo de abril 2017 a abril 2018. El universo de estudio fue de 120 pacientes con diagnóstico imagenológico de hígado graso. La muestra quedó conformada por 70 pacientes con diagnóstico de hígado graso, y que cumplieron criterios de inclusión y exclusión. Las pruebas estadísticas aplicadas fueron análisis de frecuencia y porcentaje para las variables demográficas. La prueba T para las muestras relacionadas evaluó el comportamiento enzimático al inicio y al final del tratamiento y los cambios elastográficos fueron analizados mediante test de Kappa y porcentaje.

Resultados: Las variables bioquímicas estudiadas mostraron una disminución estadísticamente significativa al final del tratamiento. Los cambios elastográficos al final del estudio evidenciaron la efectividad del tratamiento, en el cual el 91,4 % de los pacientes evolucionaron hacia el menor grado de fibrosis.

Conclusiones: El propóleo rojo cubano demostró ser un apifármaco con acción citohepatoprotectora y antifibrótica de valor terapéutico.

Palabras clave: esteatohepatitis no alcohólica; propóleos; propóleos rojo cubano; nash score; elastografía hepática o fibroscan.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fat deposition disease is a pandemic in the contemporary world. Its silent spectrum goes through stages of chronicity and it can reach liver cirrhosis and on this a hepatic carcinoma could develop. There are no treatments and medical handling can act on only risk factors.

Objective: To evaluate cytohepatoprotective and antifibrotic effect of oral Cuban red propolis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.

Methods: A prospective longitudinal study was carried out in selected patients from the Gastroenterology, Endocrinology and Internal Medicine consultations at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital from April 2017 to April 2018. The study universe was 120 patients with imaging diagnosis of fatty liver. The sample consisted of 70 patients with fatty liver diagnosis, who met the inclusion and exclusion criteria. Frequency and percentage analysis for the demographic variables were the statistical tests applied. The T test for the related samples evaluated the enzymatic behavior at the beginning and at the end of the treatment and the elastography changes were analyzed using Kappa and percentage tests.

Results: The biochemical variables studied showed statistically significant decrease at the end of the treatment, which evidenced the effectiveness of the treatment. 91.4% of the patients progressed to a lower degree of fibrosis.

Conclusions: Cuban red propolis proved to be a therapeutic drug with cytohepatoprotective and antifibrotic action.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis; propolis; Cuban red propolis; nash score; liver elastography or fibroscan.

Recibido: 13/10/2020

Aprobado: 14/12/2020

Introducción

La enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) no alcohólica es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa de forma silente y engloba un espectro que va desde la esteatosis hepática simple hasta formas avanzadas. Estas pueden llegar hasta la cirrosis hepática y en este estadio, desarrollar una hepatocarcinoma.⁽¹⁾

Pudiera considerarse una pandemia del siglo XXI, solo superada por la COVID-19.⁽²⁾ La EHDG supera la morbilidad y mortalidad en el mundo, unas tres veces más común que la diabetes mellitus tipo 2 y 5-10 veces más que la hepatitis C.⁽³⁾

Su patogenia es compleja y multifactorial. Actúan procesos metabólicos (señales extrahepáticas) entre las que destacan la obesidad, la resistencia a la acción periférica de la insulina y la hiperglicemia por incremento de los ácidos grasos circulantes como generadores de un desequilibrio de la homeostasis. A estos se asocian factores intrahepáticos como el estrés oxidativo con liberación de hidrogeniones, el estrés de retículo endoplasmático, la disfunción mitocondrial, el descenso en la expresión de genes de supervivencia, así como la peroxidación lipídica de las membranas del hepatocito, la activación de células estrelladas y la liberación anormal de citoquinas que favorecen la progresión de la enfermedad.^(4,5)

El propóleo se han sido utilizado por la medicina tradicional desde hace siglos por sus propiedades benéficas para la salud humana; sin embargo, estas características han sido explicadas científicamente solo en los últimos años.⁽⁶⁾

Esta sustancia resinosa ha demostrado diversas propiedades tales como: antiinflamatorias, antioxidantes, antitumoral, antimicóticas y antimicrobianas. La composición de los propóleos y su actividad biológica muestran una importante y significativa variabilidad cuantitativa y cualitativa y sus características dependen de su origen botánico y geográfico.

El propóleo rojo cubano se extrae de una planta costera: Péndola ó Dalbergia Ecastophylum, que en un futuro debemos proteger. Su composición química está clasificada como *sui generis*, debido a la presencia de quinonas y triterpenos no informados hasta el momento en propóleos de otras latitudes.

En Cuba esta sustancia resinosa, las abejas la recolectan, no solo en las yemas florares, sino también del tronco y ramas del mango y el aguacate.

La presencia de quinonas como componentes mayoritarios, especialmente naftoquinonas y derivados de la vitamina K, del complejo B, aminoácidos, minerales y oligoelementos, contribuyen a potenciar la actividad biológica de este producto natural.⁽⁷⁾

Las altas concentraciones de pinocembrina, ácido acético, ácido cafeínico, ácido benzoico, lutelina, quercitina, ácido fenólico, ácido nenomilo, ácido caumarico y su alto contenido en flavonoides, arginina y apigenina, validan los resultados que muestran sus diferentes aplicaciones clínicas.

Estas notificaciones que señalaban la posibilidad que influyera modificando la fibrogénesis motivó a integrar un equipo de trabajo que investigó el efecto del extracto de propóleos rojo oral cubano en la Esteatohepatitis no alcohólica, publicado en la Revista Cubana de Medicina y se continúa en investigación de extensión clínica y consultas protocolizadas en la actualidad.⁽⁸⁾

La llamada elastografía transitoria permite medir la dureza y cuantificar la fibrosis hepática de manera sencilla e indolora mediante ultrasonidos. El resultado es inmediato y se puede repetir periódicamente de forma segura.

Se realiza de manera ambulatoria y el paciente debe tener al menos cuatro horas de ayuno.

El fibroscan dispone de una sonda emisora-receptora que emite dos tipos de ondas.

- Una pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático.
- Una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda.

El equipo procesa la información y genera en una pantalla de video una imagen correspondiente a la onda elástica con un valor de rigidez hepática medido en Kilopascasles (KPa).

Si la onda viaja lentamente, el tejido del hígado es elástico, si viaja rápido existe fibrosis, por lo que el valor final es alto. Sin embargo, tiene dos limitaciones principales: en personas con obesidad, así como en las que padecen ascitis. En las personas obesas, este problema se subsana con la utilización de sondas XL, de mayor potencia en la impulsión. En el caso de los pacientes que presentan ascitis, la solución está en evacuarla antes de que se realice este estudio diagnóstico.

En pacientes con hepatopatías crónicas, el grado de fibrosis (F) que se le diagnostica se basa en las cuatro fases en que la prueba ha sido subdividida:

FO= no fibrosis y F₄= significa máxima fibrosis o cirrosis.

Menor de 7,6 KPa = FO-F₁

7,7-9,4 KPa = F₂

9,5-14 KPa = F₃ y

Superior a 14 KPa= F₄ (9)

En la enfermedad por depósito de grasa se ha utilizado el NAS Score o NASH Score. Es un sistema que evalúa mediante biopsias hepáticas, la histología en la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica y estadios de la fibrogenesis hepática. Incluye la inflamación lobular (de 0 a 3 focos), balonamiento a nivel de los hepatocitos (0-3 células balonadas) y fibrosis, que se evalúa separadamente de la esteatosis no alcohólica y establece de (0-4 grados):

0) no fibrosis

1) existe fibrosis peri sinusoidal o peri portal, 1A (ligera a nivel de la zona 3 de Rappaport, perisinusoidal), 1B Moderado, Zona 3, perisinusoidal, 1C porta/periportal.

2) Perisinusoidal.

3) Fibrosis en puente.

4) Cirrosis

Pueden presentarse cuerpos de Mallory, pero son más frecuentes en la enfermedad por depósito de grasa alcohólica.

El Score es la suma de evidencias histológicas para la esteatosis inflamación lobulillar, Balonamiento y fibrosis.⁽⁹⁾ Este Score fue utilizado en la primera investigación que incluye biopsias y daba inicio al protocolo de esteato hepatitis no alcohólica tratadas con propóleo rojo cubano, de aquí que fue necesario aumentar el número de pacientes estudiados utilizando la elastografía hepática como método radiológico certero y no invasivo, para evaluar los cambios a nivel del parénquima hepático.

Por lo antes expuesto, el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto citohepatoprotector y antifibrótico del propóleo rojo cubano oral en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes seleccionados de las consultas de Gastroenterología, Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” durante el periodo de abril 2017 a abril 2018.

Se realizaron enzimas hepáticas al inicio y al final del tratamiento, así como elastografía hepática que permitiera evaluar la fibrogénesis en los pacientes incluidos en el estudio.

La elastografía se realizó de manera ambulatoria en aquellos con hepatopatía crónica por depósito de grasa no alcohólica.

El universo de estudio estuvo conformado por 120 pacientes con diagnóstico imagenológico de hígado graso. La muestra quedó conformada por 70 pacientes con diagnóstico de hígado graso. Estos fueron remitidos a la consulta protocolizada de estudio de hígado graso, en el periodo de abril 2017 a abril 2018 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Sujetos que voluntariamente dan su consentimiento para participar en el estudio.
- Pacientes con edad comprendida entre 20 y 70 años.
- Pacientes con diagnóstico de hígado graso por ultrasonido y al menos un examen de laboratorio por encima de su valor normal:

TGP > 40 u/L

TGO > 40 u/L

GGT > 50 u/L

Antígeno de superficie para hepatitis B (HBs ag) negativo

Anticuerpo para hepatitis C (Ac HVC) negativo.

VDRL Y HIV no reactivas.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios:

- Paciente con antecedente de alergia al propóleo.
- Pacientes con antecedentes de alcoholismo.
- Pacientes con diagnóstico de alguna de las siguientes enfermedades:
 - Cirrosis hepática.
 - Hepatitis aguda y crónica.
 - Neoplasias.
 - Infarto agudo del miocardio con menos de 3 meses de evolución.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que toman medicamentos hepatotóxicos reconocidos.
- Pacientes con enfermedades mentales que no le permita el cumplimiento del tratamiento.

Delimitación y operacionalización de las variables

Sexo biológico aparente: masculino y femenino.

Edad: desde 20 hasta 70 años.

Valores de las enzimas hepáticas: al inicio y final del tratamiento.

Elastografía hepática: Inicio y al final del tratamiento.

Las pruebas estadísticas aplicadas fueron análisis de frecuencia y porcentaje para las variables demográficas. La prueba T para las muestras relacionadas evaluó el comportamiento enzimático al inicio y al final del tratamiento y los cambios elastográficos fueron analizados mediante test de Kappa y porcentaje.

Tratamiento

Propóleo rojo oral cubano en solución hidroalcohólica. El producto se entregó en 3 frascos de 120 mL correctamente etiquetado. Se utilizó la dosis diaria de 50 gotas (12 mgs de sustancia activa de propóleo).

Criterios para la evaluación de la respuesta

Se tomaron en cuenta resultados de los análisis de laboratorio y de la elastografía hepática.

Paciente que responde al tratamiento con valores de enzimas hepáticas que disminuyeron al menos en 10 u/L o más, así como cambios favorables en la elastografía hepática al final del tratamiento conforme los estándares establecidos.

Se consideró como fracaso terapéutico aquellos pacientes en los que no se produjo la respuesta esperada al finalizar el estudio y en aquellos en que existió abandono voluntario.

Técnicas para el procesamiento de análisis de resultados

Análisis de frecuencia y porcentaje para las variables demográficas. La prueba T para muestras relacionadas evaluó estadísticamente el comportamiento enzimático al inicio y al final del tratamiento y los cambios elastográficos fueron analizados mediante el test de Kappa y porcentaje.

Se cumplieron las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki enmendadas por la Asamblea general de Edimburgo, Escocia 2000 para investigaciones en seres humanos, siendo estas las imperantes en nuestro Sistema de Salud.

Al realizar un análisis del riesgo beneficio, se consideró que los riesgos para el participante fueron mínimos en relación con el beneficio que les reporto recibir la propuesta terapéutica, en una enfermedad en que solo se actúa sobre los factores de riesgo.

Resultados

Hubo un predominio de del sexo femenino (55,7 %) y el sexo masculino estuvo representado por un 44,3 % (Tabla 1). En relación con la edad, predominó el rango de 50-29 años con una edad media global del grupo estudiado de 53 años (DE±9,2) lo que coincide con la literatura consultada (Tabla 2).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según sexo

Sexo	Nº de casos	% de casos
Femenino	39	55,7
Masculino	31	44,3
Total	70	100

Tabla 2 -Distribución de pacientes según grupo de edades

Grupo etareo	Nº de casos	% de casos
20-29	1	1,4
30-39	5	7,1
40-49	18	25,7
50-59	32	45,7
60-70	14	20
Total	70	100

Los valores de las enzimas hepáticas TGP, TGO, GGT disminuyeron alcanzando valores dentro del rango de normalidad y la prueba T fue estadísticamente significativa para una p de 0,000 (Tabla 3).

Tabla 3 - Variables bioquímicas enzimáticas

Enzimas hepáticas	Inicio de tratamiento	Desviación estándar	Final de tratamiento	Desviación estándar	Sign. estadísticas*
TGO	78,3	28,1	41,9	14,9	,000
TGP	86,9	29,2	43,8	15,1	,000
GGT	127,6	99,2	61,1	22,9	,000

*Prueba T para muestras relacionadas.

Para evaluar los cambios elastográficos se correlacionó el patrón hepático de este estudio al inicio y al final. No se encontró concordancia (Test de Kappa 0.1) para una p de 0,58. Esto confirma la validez del tratamiento al lograr que los diferentes grados de patrones granulares transitaran hacia la normalidad en 60 pacientes del total de la muestra (Tabla 4).

Tabla 4 - Variable de patrón hepático

Patrón antes	Patrón después			Normal	Total
	Granular	Granular fino	Micro granular		
Granular	0	0	0	8	8
Granular fino	2	1	0	34	37
Micro granular	1	0	1	18	20
Micro nodular	0	1	0	0	1
Normal	0	0	0	4	4
Total	3	3	1	64	70

De 70 pacientes, 68 presentaron fibrosis en algunos de sus estadios (97,1 %). Los grados con mayores números de casos fueron F2 y F3 con 25 pacientes (35,7 %), respectivamente. Después del tratamiento 70 pacientes evolucionaron al grado FO para un 91,4 %. Los 8 pacientes que no llegaron a alcanzar este grado evolucionaron satisfactoriamente transitando a un grado inferior inicial (Tabla 5).

Tabla 5 - Grado de fibrosis antes y al final del tratamiento con propóleos rojo

Grados de fibrosis	Frecuencia inicio de tratamiento		Frecuencia final de tratamiento	
	Nº	%	Nº	%
FO	2	2,9	64	91,4
F1	15	21,4	2	2,9
F2	25	35,7	2	2,9
F3	25	35,7	1	1,4
F4	3	4,3	1	1,4
Total	70	100	70	100

Discusión

El hígado grado no alcohólico como enfermedad emergente tiene gran importancia en la etapa contemporánea por el incremento de factores de riesgo como la obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias.

Su forma de expresión severa es la esteatohepatitis, en la que se aprecia un incremento proporcional al de aquellas comorbilidades que condicionan su patogenia. En los casos en los que está presente, fibrosis, balonamiento de hepatocitos, inflamación y cuerpos de Mallory; existe el riesgo de su evolución hacia estadios avanzados de cronicidad, que incluye a la cirrosis hepática.⁽¹⁰⁾

En nuestro estudio al evaluar la distribución de pacientes según el sexo, predominó el sexo femenino sobre el masculino, aunque en los últimos años existe la tendencia a afectar de igual forma a ambos sexos. En los estudios de *Maier Kp*⁽⁶⁾ y *García Rochet*⁽⁷⁾ fue significativo el predominio del sexo femenino, mientras que en la investigación realizada por *Pérez Acosta y Velbes Marquetti* se evidenció igualdad en relación con el sexo.⁽⁸⁾

Al evaluar la distribución de pacientes según grupo de edades, predominó el rango de 50-59 años y se manifiesta una edad media global del grupo en estudio de 53 años. Se plantea la mayor frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida. Los estudios de autores como *Osman*⁽⁹⁾ y *Maier KA*⁽⁶⁾ coinciden con el promedio de edad de nuestra muestra.

García Monzon y otros presentan que a mayor edad y mayor grado de esteatosis sobre todo si también existe inflamación hepática, hay un mayor riesgo de fibrosis. De hecho, la edad (>45 años) se ha identificado como un factor predictivo de fibrosis. Esto refleja probablemente el tiempo del depósito de grasa en el hígado y, por tanto, la susceptibilidad a un 2do impacto por el stress oxidativo con su liberación de radicales libres, que facilitan la peroxidación lipídica de las membranas de las células hepáticas y los cambios histológicos irreversibles involucrados en la patogenia de la enfermedad.

Al analizar las variables bioquímicas utilizadas en nuestro estudio, los valores de las enzimas hepáticas TGP; TGO, GGT disminuyeron de forma significativa alcanzando incluso valores dentro del rango de la normalidad. Las pruebas hepáticas pueden sugerir el grado de daño producido por el depósito de grasa a nivel de las células del hígado. En esta investigación, la prueba T para muestras relacionadas fue estadísticamente significativa con una p de 0,000 y expone la acción antioxidante y antiinflamatoria del propóleo para modificar o revertir el proceso inflamatorio del hígado.

En el grupo tratado dichas variables normalizan su valor a medida que se reduce la fibrosis.^(11,12)

En estudios publicados se ha observado que dentro de los factores de mal pronóstico en la enfermedad por depósito de grasa no alcohólico se identifican cuatro que pueden actuar combinados o solos, estos son: edad mayor de 45 años, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias.⁽¹³⁾

La distribución de la grasa corporal se considera importante y se ha encontrado una correlación significativa entre el grado del esteatosis y la relación cintura

cadera lo que significa presencia de la grasa visceral como predictora de esteato-fibrosis ya previamente reportado por *Meriman RB*, Fereell y otros.⁽¹⁴⁾ En nuestros estudios, la muestra conformada presenta un IMC mayor del 25 percentil.

Para evaluar los cambios en el patrón hepático se empleó la elastografía hepática como medio diagnóstico no invasivo correlacionando el patrón hepático de este estudio al inicio y al final. Los resultados mostraron que los diferentes grados de patrones granulares transitaban hacia la normalidad en 60 pacientes del total de la muestra. De 70 pacientes, 68 presentaban fibrosis en algunos de sus estadios para un 97,1 %.

Los grados con mayores números de casos fueron F2 y F3 con 25 pacientes, posterior al tratamiento 70 pacientes evolucionaron al grado F0. Debe señalarse que los consensos actuales no excluyen la realización de la biopsia hepática para definir el diagnóstico definitivo o excluir otro tipo de enfermedad por almacenamiento hepático.

Los estudios retrospectivos en 1039 pacientes diagnosticados de padecer enfermedad por depósito de grasa no alcohólica por *Atif Zaman* en el año 2020, demuestran el incremento y la importancia que cobra esta enfermedad.⁽¹⁵⁾

Está demostrado con investigaciones tanto desde el punto de vista experimental como en humanos, que el efecto restaurador de la función hepatocelular del propóleo rojo cubano, se debe a sus propiedades antioxidantes, inhibitorias del *stress* oxidativo con su cascada de liberación de hidrogeniones. Estas influyen en la peroxidación lipídica de las membranas del hepatocito y fueron descritas por *Siller*, en 1990 y *Río* en 1992 y profundizadas en las investigaciones clínicas en el Departamento de Medicina Experimental de la Universidad Autónoma de México (UNAM) por el eminente hepatólogo profesor *David Kersenovich*.⁽¹¹⁾

En nuestro estudio, al utilizar una terapia biológica se obtuvieron resultados con impactos sociales y probablemente económicos. Desde el punto de vista social el porcentaje de seguridad al no presentarse eventos adversos de riesgo representa una alternativa nacional de tratamiento de eficacia que eleva la calidad de la atención médica hacia los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.^(16,17)

Referencia bibliográfica

1. Domínguez M, González Casas J, Jiménez M. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Rev. Esp. Enferm. Diag.* 2013[acceso: 01/03/2020];105(7):409-20. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf
2. Verdelho Machado M, Cortés Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12956-80. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12956>

3. Díaz Morales MR, Alonso Rodríguez C, Velbes Marquetti P, Hidalgo Cast T. Sobre las asociaciones entre el hígado graso no alcohólico y la insulino resistencia. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2017[acceso: 02/06/2020];27(1):1561-2929. Disponible en: http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/viewFile/253/pdf_21
4. Chao Pereira C. Obesidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. *Revista Cubana de Medicina*. 2018[acceso: 15/06/2020];57(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0034-752320180004&lng=es&nrm=iso
5. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas: Key Messages. 2008[acceso: 01/02/2019]. Disponible en: <http://diabetesatlas.org/key-messages.html>
6. Golabi, P., Paik, J., Reddy, R. *et al.* Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:56. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0972-6>
7. Gil D, Kagana Valdés G, Cuesta O, Cuellar A, Vázquez A, Ferras BI, *et al.* Actividad inhibitoria del propóleo rojo cubano de Nueva Paz y Melena del Sur. IV Simposio de Propóleos y 111 de Apiterapia. La Habana. Cuba. 1996 B.
8. García Rochet C, Balbuena E, Domínguez E. Esteatosis hepática en diabéticos comportamiento en el Hospital saturnino Lora durante un año. Instituto Superior de Ciencias Médicas Santiago de Cuba; 2005 (N. del T: En español: (Tesis).
9. Pérez Acosta GM, Velbes Marquetti P, Domínguez Álvarez C. Factores pronósticos de la fibrosis hepática en pacientes diabéticos, tipo 2 con hígado graso no alcohólico. Hermanos Ameijeiras. C. Habana; 2009: En español (Tesis).
10. Osman MM, Osman KA, Ahmed MH. Abnormal glucose tolerance and non-esterified fatty acids (NEF As) as predictors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): which Ash that ignites the NASH. *J Clin. Gastroenterol*. 2007;41(1):118-9.
11. Prof. D. Kersenovich (Conferencias). Fibrogénesis hepática. Stress oxidativo (comunicación personal/2015) Departamento de Medicina Experimental. Universidad Autónoma de México (UNAM) 2015.
12. Fernández Vega D, Velbes Marquetti PE, Nassip Hadah A, Domínguez Alvarez C, Soto Matos J, Giralt Rivero T. Efecto del tratamiento con extracto de propóleos rojo oral en la Esteatohepatitis no alcohólica. *Rev. Cub. de Medicina*. 2014;53(3):282-90.
13. Pietrangelo A. Metals Oxidative stress and hepatic fibrogénesis. *Semin Liver Dis*. 1998;16:13-30.
14. Rafeeg A, Kenneth C. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Medicine*. 2009[acceso: 21/06/2020]:1-14. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890802552437>
15. Petta S. Monitoring occurrence of liver-related events and survival by transient elastography in patient with nonalcoholic fatty liver disease and

compensated and advanced chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;[e-pub]. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.045>

16. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected no-alcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2006;44:874-80.

17. Velbes Marquetti PE. Propóleos Rojo Oral Cubano en la Esteatohepatitis no alcohólica. 2020. Editorial Nuevo Milenio: La Habana. Cuba.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Pedro Evelio Velbes Marquetti: Selección de la bibliografía sobre el tema. Redacción del informe final para su publicación.

Suseily Martínez Barrios y Josanne Soto Matos: Análisis y selección de la muestra.

Jorge L. Hernández Castro: Información y asesoría sobre elastografía hepática.

Adolfo Pérez Piñero: Análisis de los resultados. Revisión del informe final para su publicación.