



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

EVALUACION DE FACTORES ASOCIADOS A PROGRESION DE
ESTEATOSIS Y FIBROSIS HEPATICA EN UNA COHORTE DE POBLACION
MEXICANA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

JOSÉ DIEGO SÁNCHEZ VILLA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PEREZ

TUTORA DE TESIS:

DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS



CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

TESIS DE ENDOCRINOLOGÍA

**EVALUACION DE FACTORES ASOCIADOS A PROGRESION DE ESTEATOSIS Y FIBROSIS
HEPÁTICA EN UNA COHORTE DE POBLACION MEXICANA**



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dra. Paloma Almeda Valdés
Medico adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Tutora de Tesis

Dr. José Diego Sánchez Villa
Médico Residente de Endocrinología

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 Marco teórico y antecedentes	6
2.2 Planteamiento del problema y justificación	8
2.3 Objetivos	9
3. METODOLOGÍA	10
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSIÓN.....	25
6. CONCLUSIONES	30
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica es una de las consecuencias más relevantes relacionadas al síndrome metabólico y sus componentes. Representa una de las principales etiologías de cirrosis en México. Sus complicaciones y desenlaces tienen una alta morbimortalidad e impacto socioeconómico.

Objetivos: Describir los factores clínicos, bioquímicos y antropométricos asociados a cambio en el grado de esteatosis con o sin fibrosis hepática en una cohorte de adultos mexicanos.

Metodología: Estudio de cohorte unicéntrico, observacional y descriptivo. Se incluyeron individuos de 18 años o más que contaran con una elastografía de transición realizada al menos hace 12 meses. En estos individuos se llevó a cabo una segunda evaluación para recolectar datos clínicos, bioquímicos y antropométricos, así como una nueva elastografía de transición.

Resultados: Se incluyeron 94 individuos (68.1 % mujeres, 31.9 % hombres). Se observaron diferencias favorables y estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la comparación de las siguientes variables al seguimiento respecto a la evaluación inicial: triglicéridos, colesterol total, colesterol no-HDL, apolipoproteína B (Apo B), aspartato-aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transferasa (GGT), glucosa sérica en ayuno, peso, índice de masa corporal (IMC), parámetro de atenuación controlada (CAP), medición de rigidez hepática e índice APRI. 47.8% de los participantes cambiaron su categoría de esteatosis hepática al seguimiento (12.5 % progresaron y 36.2 % mejoraron); 6.4% no acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

Conclusión: En esta cohorte de adultos mexicanos, se observó mejoría en varios parámetros metabólicos bioquímicos y antropométricos al seguimiento comparados con la evaluación inicial, así como una disminución en el CAP y el grado de esteatosis hepática determinados por medio de elastografía de transición. Esta observación puede ser de utilidad para reforzar las recomendaciones de control metabólico en todo individuo que presente elevaciones en los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol no HDL, apo B, AST, GGT, glucosa sérica en ayuno, peso e IMC, con el fin de lograr mejoría o prevenir la progresión en el grado de esteatosis hepática y sus potenciales complicaciones.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Marco teórico y antecedentes

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), recientemente redefinida como enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) (1), es una de las principales causas de hepatopatía crónica en el mundo (2). Se define como la acumulación de grasa intrahepática mayor al 5% y requiere la exclusión de causas como el consumo de alcohol, infecciones virales, entre otras. La siguiente etapa en el espectro de esta enfermedad, conocida como esteatohepatitis no alcohólica, incluye la presencia de lesión y muerte hepatocelular con inflamación lobulillar y portal. Los estadios finales de fibrosis y cirrosis surgen como consecuencia del depósito de colágeno y remodelado vascular, lo cual desemboca en hipertensión portal, falla hepática y sus complicaciones (3).

La resistencia a la insulina es clave en la fisiopatogenia de la MAFLD (4). El contenido intrahepático de triglicéridos se relaciona con diversas alteraciones metabólicas. Brill y colaboradores demostraron en un estudio que incluyó a 352 pacientes con EHGNA que la sensibilidad hepática a la insulina se afecta tempranamente, incluso cuando el contenido de grasa intrahepática es apenas del 1.5% (5).

La MAFLD también se asocia con otras alteraciones endocrinas. El hipogonadismo en los hombres y el exceso de andrógenos en las mujeres se asocian con esteatosis hepática. Existe un debate continuo sobre las contribuciones relativas del hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina como los principales conductores del aumento de la prevalencia de MAFLD en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La prevalencia de MAFLD aumenta en mujeres posmenopáusicas, por lo que se ha propuesto al estradiol como un factor protector contra su desarrollo. El exceso de glucocorticoides, el hipotiroidismo y la deficiencia de hormona del crecimiento también están relacionados con el desarrollo de MAFLD (6).

Los pacientes con MAFLD presentan un incremento en la mortalidad, tanto cardiovascular como relacionada con descompensación hepática, así como una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y neoplasias malignas, incluyendo al carcinoma hepatocelular (7). La presencia de fibrosis es la característica más relevante asociada con estos desenlaces (4). Un metaanálisis publicado por Singhet y colaboradores mostró que hasta el 36.1% de los pacientes tienen fibrosis progresiva y que alrededor de una quinta parte de estos desarrollará fibrosis avanzada en un lapso de 5.9 años (8).

La determinación de esteatosis hepática por técnicas basadas en resonancia magnética tiene una alta precisión diagnóstica, similar a la biopsia hepática. Sin embargo, su disponibilidad en México es limitada. La técnica de imagen acoplada al equipo de elastografía de transición (FibroScan) denominada parámetro de atenuación controlada (CAP, por sus siglas en inglés) es una buena herramienta para cuantificar la esteatosis hepática. Al ser integrada a la medición de la rigidez hepática (MLF, por sus siglas en inglés), permite clasificar simultáneamente el grado de esteatosis y fibrosis en un solo procedimiento. Por otro lado, los índices serológicos para la predicción de fibrosis hepática, como el puntaje APRI (el cual toma en cuenta el valor de aspartato-aminotransferasa y plaquetas), pueden usarse como método de detección en quienes pueda ser útil la realización de elastografía de transición, resonancia magnética o biopsia hepática para una correcta clasificación o como una alternativa aceptable cuando no se tienen disponibles otros métodos diagnósticos (7).

En México, la hepatopatía por alcohol y la infección por virus de hepatitis C (VHC) fueron las causas más frecuentes de cirrosis en décadas pasadas (9). Sin embargo, el aumento en la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes, aunado a la introducción de terapias dirigidas contra el VHC y la mayor conciencia sobre enfermedades autoinmunes, han originado cambios similares a los observados en países desarrollados respecto a las principales etiologías de hepatopatía crónica. Los

resultados de las últimas Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición revelan que la prevalencia de obesidad pasó de 25% en el año 2000 a 36% en 2019 (10, 11). Recientemente se publicó un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico en pacientes diagnosticados con cirrosis entre el año 2000 y 2019 en 6 hospitales de la Ciudad de México y el área metropolitana. Este ha sido el estudio de cohorte más grande publicado hasta la fecha en América Latina que evalúa los cambios en las tendencias etiológicas de cirrosis en los últimos 20 años en pacientes mexicanos. Se encontró que, de los 4584 pacientes incluidos a lo largo del estudio, la MAFLD se convirtió en la principal causa de cirrosis, ocupando el 30% del total de los casos en 2019 (12). Hasta el momento no se han publicado estudios en nuestra población que evalúen y analicen con detalle las variables implicadas en la progresión o el cambio en el grado de esteatosis y fibrosis hepática en México.

2.2 Planteamiento del problema y justificación

Las enfermedades crónico-degenerativas son uno de los mayores problemas de salud pública que enfrenta nuestro país. Entre ellas se incluye al síndrome metabólico y sus componentes, como la obesidad, DM2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, las cuales son área de competencia tanto del médico general, como del especialista en Medicina Interna y en Endocrinología. La MAFLD es una de las principales etiologías de cirrosis en México y es una de las principales consecuencias relacionadas al síndrome metabólico y sus componentes; sus complicaciones y desenlaces tienen una alta morbimortalidad e impacto socioeconómico.

Por lo anterior, consideramos que es de vital importancia el reconocimiento temprano de la esteatosis y fibrosis hepática y los factores asociados a su progresión en nuestra población. Esta investigación pretende aportar evidencia que ayude a resolver las interrogantes acerca de cuáles son algunos de los principales factores clínicos, bioquímicos y antropométricos asociados a la progresión o cambio en el grado de

esteatosis hepática y cuáles son los grupos de pacientes con mayor riesgo en quienes se deben enfocar las estrategias y las políticas públicas de prevención en salud.

2.3 Objetivos

Objetivo principal:

- ▶ Describir los factores asociados a cambio en el grado de esteatosis con o sin fibrosis hepática en una cohorte de adultos mexicanos.

Objetivos secundarios:

- ▶ Identificar los factores clínicos, bioquímicos, antropométricos y en la elastografía de transición que hayan tenido un cambio estadísticamente significativo entre la evaluación inicial y al seguimiento de los individuos incluidos en esta cohorte.
- ▶ Identificar los casos con cambio en el grado de esteatosis con o sin fibrosis hepática determinada por elastografía de transición.
- ▶ Describir la concordancia entre los índices serológicos para la predicción de fibrosis hepática y el resultado de la medición de rigidez hepática por elastografía de transición.

3. METODOLOGÍA

▶ **Diseño del estudio:**

- Estudio de cohorte unicéntrico, observacional y descriptivo.

▶ **Recolección y obtención de los datos:**

- Revisamos las bases de datos de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e identificamos aquellos individuos que contaran con una elastografía de transición y cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.
- En estos individuos, llevamos a cabo una segunda evaluación para recolectar datos sociodemográficos, clínicos, bioquímicos y antropométricos, así como una nueva elastografía de transición.
- El tiempo de seguimiento finalizó el 29 de julio del 2022, fecha en la que se realizó el análisis de los datos.

▶ **Criterios de inclusión:**

- Individuos de 18 años o más.
- Que cuenten con una elastografía de transición realizada al menos hace 12 meses.

▶ **Criterios de exclusión:**

- Individuos que presenten cualquiera de las siguientes enfermedades conocidas: hepatitis de cualquier etiología, infección por VIH, enfermedades inflamatorias crónicas como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y neoplasias malignas.
- Individuos cuya ingesta estimada de etanol exceda los 30 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres.

- Individuos que se encuentren en tratamiento con fármacos asociados a esteatosis hepática (tamoxifeno, amiodarona, estrógenos, glucocorticoides, fármacos antirretrovirales).
- Mujeres en embarazo o lactancia.

► Definición de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Documentado al momento de la evaluación	0 = Mujer 1= Hombre	Cualitativa dicotómica
Edad de presentación	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación	Años cumplidos	Cuantitativa discreta
Plaquetas	Documentadas por biometría hemática al momento de la evaluación	Células x 10^3 /microlitro	Cuantitativa discreta
Triglicéridos	Documentados por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa discreta
Colesterol total	Documentado por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa discreta
Colesterol de alta densidad (HDL)	Documentado por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa discreta
Colesterol no-HDL	Calculado por medio de la fórmula: colesterol total – colesterol HDL	mg/dL	Cuantitativa discreta

	(documentados al momento de la evaluación)		
Colesterol de baja densidad (LDL)	Calculado por medio de la fórmula de Sampson, utilizando las variables necesarias documentadas al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa discreta
Apolipoproteína B (Apo B)	Documentado por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa discreta
Ácido úrico	Documentado por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa continua
Creatinina sérica	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa continua
Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)	Calculada por medio de la fórmula de CKD-EPI, utilizando las variables necesarias documentadas al momento de la evaluación	mL/min/1.73 m ² de superficie corporal	Cuantitativa continua
Alanino-aminotransferasa (ALT)	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	U/L	Cuantitativa discreta
Aspartato-aminotransferasa (AST)	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	U/L	Cuantitativa discreta

Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	U/L	Cuantitativa discreta
Glucosa sérica en ayuno	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	mg/dL	Cuantitativa discreta
Insulina en ayuno	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	microUI/mL	Cuantitativa continua
Hemoglobina glucosilada (HbA1C)	Documentada por química sanguínea al momento de la evaluación	%	Cuantitativa continua
Evaluación del modelo homeostático para la Resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés)	Calculado por medio de la fórmula: glucosa sérica en ayuno x insulina en ayuno / 405 (documentadas al momento de la evaluación)	Cifra numérica	Cuantitativa continua
Tensión arterial sistólica (TAS)	Documentada al momento de la evaluación por medición con baumanómetro	mmHg	Cuantitativa discreta
Tensión arterial diastólica (TAD)	Documentada al momento de la evaluación por medición con baumanómetro	mmHg	Cuantitativa discreta
Peso	Documentada al momento de la evaluación por medición antropométrica	kg	Cuantitativa continua

Talla	Documentada al momento de la evaluación por medición antropométrica	m	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal (IMC)	Calculado por medio de la fórmula: peso / talla al cuadrado (documentados al momento de la evaluación)	kg/m ²	Cuantitativa continua
Perímetro de cintura	Documentada al momento de la evaluación por medición antropométrica	cm	Cuantitativa continua
Perímetro de cadera	Documentada al momento de la evaluación por medición antropométrica	cm	Cuantitativa continua
Índice cintura/cadera	Calculado por medio de la fórmula: perímetro de cintura / perímetro de cadera (documentadas al momento de la evaluación)	Cifra numérica	Cuantitativa continua
Masa grasa	Documentada al momento de la evaluación por bioimpedancia	%	Cuantitativa continua
Tejido adiposo visceral	Documentada al momento de la evaluación por bioimpedancia	L	Cuantitativa continua
Índice de relación AST a plaquetas (APRI)	Calculado por medio de la fórmula: (AST / 40*) / (plaquetas) x 100 (documentados al momento de la evaluación)	> 0.99 = Riesgo de fibrosis avanzada (F3-F4)	Cuantitativa continua
Índice de Fibrosis-4 (FIB-4)	Calculado por medio de la fórmula: (edad x AST) / (plaquetas x √ALT)	> 2.59 = Riesgo de fibrosis	Cuantitativa continua

	(documentados al momento de la evaluación)	avanzada (F3-F4)	
Parámetro de atenuación controlada (CAP, por sus siglas en inglés)	Documentada al momento de la evaluación por elastografía de transición	dB	Cuantitativa discreta
Medición de rigidez hepática (LSM, por sus siglas en inglés)	Documentada al momento de la evaluación por elastografía de transición	kPa	Cuantitativa continua
Grado de esteatosis hepática	Documentada al momento de la evaluación por elastografía de transición	S0 = CAP < 294 dB S1 = CAP 294 - 309 dB S2 = CAP 310 - 330 dB S3 = CAP > 330 dB	Cualitativa nominal
Grado de fibrosis hepática	Documentada al momento de la evaluación por elastografía de transición	F0 – F1 = LSM < 8.2 kPa F2 = LSM 8.2 – 9.6 kPa F3 = LSM 9.7 – 13.5 kPa	Cualitativa nominal

		F4 = LSM > 13.5	
--	--	--------------------	--

* límite superior normal de AST

► **Análisis estadístico:**

Los datos se presentan utilizando media y desviación estándar para las variables de distribución normal, así como mediana y rangos intercuartílicos para aquellas de distribución no normal. Se aplicarán pruebas de t de Student para variables cuantitativas con distribución normal y pruebas no paramétricas (de Wilcoxon) para variables cuantitativas con distribución no normal. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. El análisis estadístico se llevará a cabo mediante software IBM SPSS Statistics versión 23.

4. RESULTADOS

Se incluyó un total de 94 individuos para ser evaluados en esta cohorte, de los cuales 64 fueron mujeres (68.1 %) y 30 hombres (31.9 %). Las características de las diferentes variables de la cohorte, tanto al momento de la evaluación inicial como al seguimiento, se presentan en la Tabla 1 y se describen a continuación.

► **Características de la cohorte al momento de la evaluación inicial:**

La mediana de edad fue de 47 años, con rango intercuartílico (RIC) de 39 a 57 años. La mediana de triglicéridos fue de 186 mg/dL (RIC 130-251). La mediana de colesterol total fue de 205 mg/dL (RIC 174-230). La mediana de colesterol de alta densidad (HDL) fue de 41 mg/dL (RIC 35-53). La mediana de colesterol no-HDL fue de 161 mg/dL (RIC 133-185). El promedio de colesterol de baja densidad (LDL) fue de 120.4 +/- 27.3 mg/dL. El promedio de apolipoproteína B (Apo B) fue de 108.6 +/- 22.9 mg/dL. El promedio de ácido úrico fue de 5.5 +/- 1.3 mg/dL. La mediana de tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por la fórmula CKD-EPI fue de 107.3 mL/min/1.73 m² (RIC 91.2-120). La mediana de alanino-aminotransferasa (ALT) fue de 26 U/L (RIC 20-34). La mediana de aspartato aminotransferasa (AST) fue de 24 U/L (RIC 20-32). La mediana de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) fue de 24 U/L (RIC 17-36). La mediana de glucosa sérica en ayuno fue de 100 mg/dL (RIC 94-111). La mediana de insulina en ayuno fue de 10.6 microUI/mL (RIC 7.2-16.6). La mediana para el valor de la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) fue de 2.78 (RIC 1.68-4.64). La mediana de hemoglobina glucosilada (HbA1C) fue de 5.9% (RIC 5.5-6.2). La mediana de tensión arterial sistólica (TAS) fue de 117 mmHg (RIC 110-128). La mediana de tensión arterial diastólica (TAD) fue de 75 mmHg (RIC 71-82). La mediana para el peso fue de 76.4 kg (RIC 66.2-88.6). La mediana para el valor del índice de masa corporal (IMC) fue de 29.0 (RIC 25.7-33.6). El promedio del perímetro de cintura en las mujeres fue de 93.0 +/- 11.1 cm. El promedio del perímetro de cintura en los hombres fue de 102.3 +/- 14.8 cm. El promedio para el valor del índice

de cintura/cadera en las mujeres fue de 0.88 +/- 0.05. La mediana para el valor del índice de cintura/cadera en los hombres fue de 0.97 (0.93-1.00). El promedio de masa grasa en las mujeres fue de 42.4 +/- 5.5 %. El promedio de masa grasa en los hombres fue de 34.5 +/- 9.0 %. La mediana del tejido adiposo visceral en las mujeres fue de 2.5 L (RIC 1.9-3.2). La mediana del tejido adiposo visceral en los hombres fue de 3.8 L (RIC 2.8-5.4). La mediana del parámetro de atenuación controlada (CAP) fue de 332 dB (RIC 304-375). La mediana de la medición de rigidez hepática (LSM) fue de 5.0 kPa (RIC 4.0-6.0). La mediana para el valor del índice de relación AST a plaquetas (APRI) fue de 0.229 (RIC 0.182-0.360). La mediana para el valor del índice de Fibrosis-4 (FIB-4) fue de 0.842 (RIC 0.586-1.213).

► **Características de la cohorte al momento de la evaluación al seguimiento:**

La mediana de edad fue de 49 años (RIC 41-59). La mediana de triglicéridos fue de 144 mg/dL (RIC 110-213). El promedio de colesterol total fue de 192.8 +/- 38.0 mg/dL. La mediana de colesterol HDL fue de 43 mg/dL (RIC 36-52). El promedio de colesterol no-HDL fue de 147.6 +/- 37.7 mg/dL. El promedio de colesterol LDL fue de 114.5 +/- 30.7 mg/dL. El promedio de Apo B fue de 95.8 +/- 21.4 mg/dL. La mediana de ácido úrico fue de 5.0 mg/dL (RIC 5.0-6.0). El promedio de TFGe por la fórmula CKD-EPI fue de 100.4 +/- 18.3 mL/min/1.73 m². La mediana de ALT fue de 26 U/L (RIC 19-36). La mediana de AST fue de 22 U/L (RIC 19-28). La mediana de GGT fue de 20 U/L (RIC 14-28). La mediana de glucosa sérica en ayuno fue de 99 mg/dL (RIC 92-104). La mediana de insulina en ayuno fue de 12 microUI/mL (RIC 7-17). La mediana para el valor de HOMA-IR fue de 2.69 (RIC 1.86-4.20). La mediana de HbA1C fue de 5.7% (RIC 5.5-6.2). La mediana de TAS fue de 121 mmHg (RIC 112-131). La mediana de TAD fue de 76 mmHg (RIC 70-81). La mediana para el peso fue de 75 kg (RIC 65.0-84.0). La mediana para el valor del IMC fue de 28.9 (RIC 25.6-32.7). La mediana del perímetro de cintura en las mujeres fue de 91 cm (RIC 84-99). El promedio del perímetro de cintura en los hombres fue de 101.5 +/- 12.9 cm. El promedio para el valor del índice de cintura/cadera en las mujeres fue de 0.87 +/- 0.05. La mediana para el valor del índice de cintura/cadera en los hombres fue de 0.98 (0.92-1.00). El promedio

de masa grasa en las mujeres fue de 43.1 +/- 7.3 %. El promedio de masa grasa en los hombres fue de 32.4 +/- 7.4 %. La mediana del tejido adiposo visceral en las mujeres fue de 2.0 L (RIC 2.0-3.0). La mediana del tejido adiposo visceral en los hombres fue de 4.0 L (RIC 3.0-5.0). La mediana del CAP fue de 318.5 dB (RIC 252.2-345-5). La mediana de la LSM fue de 4.0 kPa (RIC 4.0-5.0). La mediana para el valor del índice APRI fue de 0.221 (RIC 0.173-0.295). La mediana para el valor del índice FIB-4 fue de 0.834 (RIC 0.617-1.161).

► **Comparación entre variables al momento de la evaluación inicial y al seguimiento:**

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en las siguientes variables: triglicéridos ($p < 0.001$), colesterol total ($p 0.003$), colesterol no HDL ($p 0.001$), Apo B ($p < 0.001$), TFGe ($p 0.003$), AST ($p 0.008$), GGT ($p < 0.001$), glucosa sérica en ayuno ($p 0.026$), peso ($p 0.007$), IMC ($p 0.021$), CAP ($p < 0.001$), LSM ($p 0.001$) e índice APRI ($p 0.022$). Todas ellas con valores más favorables al seguimiento que en la evaluación inicial, excepto para la TFGe. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre el resto de las variables al momento de la evaluación inicial y al seguimiento.

Tabla 1. Características de la cohorte

VARIABLE	INICIAL	SEGUIMIENTO	p
Edad (años)	47 (39-57)	49.5 (41-59)	-
Factores bioquímicos			
Triglicéridos (mg/dL)	186 (130-251)	144 (110-213)	< 0.001
Colesterol total (mg/dL)	205 (174-230)	192.8 +/- 38.0	0.003
Colesterol HDL (mg/dL)	41 (35-53)	43 (36-52)	0.220

Colesterol no-HDL (mg/dL)	161 (133-185)	147.6 +/- 37.7	0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	120.4 +/- 27.3	114.5 +/- 30.7	0.059
Apo B (mg/dL)	108.6 +/- 22.9	95.8 +/- 21.4	< 0.001
Ácido úrico (mg/dL)	5.5 +/- 1.3	5.0 (5.0-6.0)	0.482
TFGe (mL/min/1.73 m ²)	107.3 (91.2-120.0)	100.4 +/- 18.3	0.003
ALT (U/L)	26 (20-34)	26 (19-36)	0.622
AST (U/L)	24 (20-32)	22 (19-28)	0.008
GGT (U/L)	24 (17-36)	20 (14-28)	< 0.001
Glucosa sérica en ayuno (mg/dL)	100 (94-111)	99 (92-104)	0.026
Insulina en ayuno (microUI/mL)	10.6 (7.2-16.6)	12 (7-17)	0.845
HOMA-IR	2.78 (1.68-4.64)	2.69 (1.86-4.20)	0.729
HbA1C (%)	5.9 (5.5-6.2)	5.7 (5.5-6.2)	0.066
Factores clínicos y antropométricos			
TAS (mmHg)	117 (110-128)	121 (112-131)	0.102
TAD (mmHg)	75 (71-82)	76 (70-81)	0.469
Peso (kg)	76.4 (66.2-88.6)	75.0 (65.0-84.0)	0.007
IMC	29.0 (25.7-33.6)	28.9 (25.6-32.7)	0.021
Perímetro de cintura, mujeres (cm)	93.0 +/- 11.1	91 (84-99)	0.309

Perímetro de cintura, hombres (cm)	102.3 +/- 14.8	101.5 +/- 12.9	0.456
Índice cintura/cadera, mujeres	0.88 +/- 0.05	0.87 +/- 0.05	0.137
Índice cintura/cadera, hombres	0.97 (0.93-1.00)	0.98 (0.92-1.00)	0.873
Masa grasa, mujeres (%)	42.4 +/- 5.5	43.1 +/- 7.3	0.868
Masa grasa, hombres (%)	34.5 +/- 9.0	32.4 +/- 7.4	0.216
Tejido adiposo visceral, mujeres (L)	2.5 (1.9-3.2)	2.0 (2.0-3.0)	0.132
Tejido adiposo visceral, hombres (L)	3.8 (2.8-5.4)	4.0 (3.0-5.0)	0.879
Elastografía de transición			
CAP (dB)	332 (304-375)	318.5 (252.5-345.5)	< 0.001
LSM (kPa)	5.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-5.0)	0.001
Índices serológicos para predicción de fibrosis hepática			
APRI	0.229 (0.182-0.360)	0.221 (0.173-0.295)	0.022
FIB-4	0.842 (0.586-1.213)	0.834 (0.617-1.161)	0.582

De un total de 94 individuos evaluados, de los cuales 64 fueron mujeres (68.1 %) y 30 hombres (31.9 %). Los valores se presentan como media +/- desviación estándar para las variables con distribución normal o como mediana (rango intercuartílico) para las variables con distribución no normal.

► **Cambios en la categoría de esteatosis:**

Las frecuencias de las categorías de esteatosis entre los individuos al momento de la evaluación inicial y al seguimiento se muestran en la Tabla 2.

De los 94 individuos evaluados al inicio, todos contaban con elastografía de transición. 14 de ellos (14.9%) pertenecían al grupo sin esteatosis hepática (S0). 80 individuos (85.1%) tenían algún grado de esteatosis. 13 individuos (13.8%) pertenecían al grupo con S1. 17 individuos (18.1%) pertenecen al grupo con S2. 50 individuos (53.2%) pertenecían al grupo con S3.

De los 14 individuos con S0 al momento de la evaluación inicial, 11 se mantuvieron en S0, 2 progresaron (1 a S1, 1 a S3) y 1 no acudió a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

De los 13 individuos con S1 al momento de la evaluación inicial, 7 mejoraron a S0, 3 se mantuvieron en S1 y 3 progresaron (1 a S2 y 2 a S3). Todos acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

De los 17 individuos con S2 al momento de la evaluación inicial, 5 mejoraron a S0, ninguno a S1, 4 se mantuvieron en S2, 6 progresaron a S3 y 2 no acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

De los 50 individuos con S3 al momento de la evaluación inicial, 22 mejoraron (13 a S0, 2 a S1 y 7 a S2), 25 se mantuvieron en S3 y 3 no acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

Por lo tanto, al seguimiento de los 94 individuos que contaban con elastografía de transición al momento de la evaluación inicial, 45 de ellos (47.8%) cambiaron su categoría de esteatosis hepática, ya que 11 individuos (12.5%) progresaron y 34 individuos (36.2%) mejoraron; 43 individuos (45.7%) permanecieron en la misma categoría de esteatosis hepática y 6 individuos (6.4%) no acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

De los 88 individuos que acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento, 36 de ellos (40.9%) pertenecieron al grupo sin esteatosis hepática (S0). 52 individuos (59.1%) tenían algún grado de esteatosis. 6 individuos (6.8%) pertenecieron al grupo con S1. 12 individuos (13.6%) pertenecieron al grupo con S2. 34 individuos (38.6%) pertenecieron al grupo con S3.

Tabla 2. Frecuencias de las categorías de esteatosis hepática entre los individuos de la cohorte al momento de la evaluación inicial y al seguimiento.

CATEGORIA ESTEATOSIS	INICIAL	SEGUIMIENTO
S0 (CAP < 294 dB)	14 (14.9 %)	36 (40.9 %)
S1 (CAP 294 - 309 dB)	13 (13.8 %)	6 (6.8 %)
S2 (CAP 310 - 330 dB)	17 (18.1 %)	12 (13.6 %)
S3 (CAP > 330 dB)	50 (53.2 %)	34 (38.6 %)
Total	94 (100 %)	88 (100 %)

Los valores se presentan como frecuencias (porcentaje). 6 individuos no acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

► **Grado de fibrosis hepática:**

Respecto al grado de fibrosis hepática determinado por elastografía de transición:

De los 94 individuos evaluados al inicio, 88 pertenecieron a la categoría de F0-1, 1 a la categoría de F2, 5 a la categoría de F3 y ninguno a la categoría de F4.

De los 88 individuos evaluados al seguimiento, 84 pertenecieron a la categoría de F0-1, 2 a la categoría de F2 y ninguno a la categoría de F3 ni F4.

Respecto a los índices serológicos para la predicción de fibrosis hepática:

De los 94 individuos evaluados al inicio, 75 contaban con las variables completas para poder calcular los índices de APRI y FIB-4. De ellos, 1 individuo tuvo un puntaje de APRI mayor a 0.99, quien también tuvo un puntaje de FIB-4 igual o mayor a 2.59.

De los 88 individuos evaluados al seguimiento, 87 contaban con las variables completas para poder calcular los índices de APRI y FIB-4, de los cuales ninguno tuvo un puntaje de APRI mayor a 0.99 ni un puntaje de FIB-4 mayor de 2.59

Respecto a la concordancia de los índices serológicos para la predicción de fibrosis avanzada:

De los 5 individuos que pertenecieron a la categoría de F3 en su determinación por elastografía de transición inicial, solo 1 tuvo un puntaje de APRI mayor a 0.99 y un puntaje de FIB-4 mayor de 2.59.

No se identificaron individuos que pertenecieran a la categoría de F3 ni F4 en su determinación por elastografía de transición al seguimiento.

5. DISCUSIÓN

La MAFLD es reconocida como la manifestación hepática del síndrome metabólico, la cual frecuentemente coexiste con obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina. Los pacientes con MAFLD tienen una mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con disfunción hepática y cardiovascular (6). Por lo tanto, es relevante reconocer los diversos factores asociados al cambio en el grado de esteatosis hepática, con el propósito de diseñar estrategias que conduzcan a su identificación y manejo en los diferentes niveles de atención sanitaria.

La heterogeneidad en la presentación clínica y el curso de la MAFLD esta influenciada por múltiples factores que incluyen la edad, el sexo, el estado hormonal, el origen étnico, la dieta, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la predisposición genética, el microbioma y el estado metabólico. Por lo tanto, la interacción de estos factores modificará el curso clínico y las manifestaciones finales (1). En este estudio logramos describir algunos factores metabólicos (bioquímicos y antropométricos) asociados al cambio en el grado de esteatosis con o sin fibrosis hepática determinados por elastografía de transición en una cohorte de adultos mexicanos.

En nuestra cohorte, la concentración en sangre de triglicéridos disminuyó significativamente de la evaluación inicial al seguimiento. En la MAFLD, los triglicéridos se acumulan en el hígado y la circulación. Si bien no son necesariamente hepatotóxicos, el aumento en los triglicéridos refleja una disfunción intrínseca en el metabolismo hepático de glucosa y lípidos que conduce a acumulación en los hepatocitos de ácidos grasos libres y diacilglicerol, lo que conlleva a un círculo vicioso de mayor resistencia a la insulina y mayor grado de esteatosis (6). Algunos índices bioquímicos, como el índice de triglicéridos/colesterol HDL y de triglicéridos/glucosa, se han propuesto como marcadores de resistencia a la insulina. En un estudio llevado a cabo en población coreana sin diabetes, Sung y colaboradores observaron que el

índice de triglicéridos/colesterol HDL era mayor en pacientes con MAFLD independientemente de la edad, el IMC y el perímetro de cintura (13). Será conveniente evaluar la utilidad de estos índices subrogados de resistencia a la insulina como marcadores asociados al cambio en el grado de esteatosis hepática en análisis subsecuentes en esta cohorte, ya que en nuestro estudio no se identificaron cambios significativos al seguimiento en cuanto a las concentraciones de insulina en ayuno ni en el HOMA-IR.

Además de los triglicéridos, nuestra cohorte mostró mejoras significativas en la concentración de colesterol total, colesterol no-HDL, AST, el peso, el IMC, el CAP y la MLS. Asimismo, identificamos una disminución significativa en las concentraciones de Apo B. Hallazgos similares se han observado en estudios de poblaciones diversas. Por ejemplo, un estudio de Wu y colaboradores que evaluó a el perfil de lípidos y apolipoproteínas, mostró que los pacientes con MAFLD con DM2 o sobrepeso/obesidad tenían una mayor proporción de perfiles de lípidos y lipoproteínas anormales que aquellos que eran de peso normal. En aquellos con sobrepeso/obesidad, hubo relaciones dosis-respuesta entre la esteatosis moderada a grave y los triglicéridos, el colesterol total, HDL, LDL, Apo B, Apo E y Lp(a) (14). Recientemente, Moolla y colaboradores informaron la experiencia de una clínica multidisciplinaria de MAFLD en Reino Unido, donde se analizaron 165 pacientes durante un período medio de 13 meses. Observaron mejoras significativas en el colesterol total, enzimas hepáticas, HbA1c y el peso, además de en la MLS mediante elastografía de transición como marcador del grado de fibrosis (15). En nuestro estudio también se observó una mejoría en la MLS entre la evaluación inicial y al seguimiento, aunque fueron relativamente pocos individuos en los que se identificó un grado significativo de fibrosis.

La disminución observada en la TFGe, aunque estadísticamente significativa, fue mínima y no contribuyó a que alguno de los individuos evaluados tuviera un deterioro clínicamente significativo de su función renal.

En cuanto a la mejoría observada en el CAP y el cambio en las categorías de esteatosis hepática entre la evaluación inicial y al seguimiento, no está claro si la elastografía de transición deba realizarse a intervalos definidos. Recientemente, una cohorte de 611 pacientes con DM2 fue seguida con elastografía de transición seriada durante 3.5 años. La mayoría de los pacientes tenían MAFLD al inicio y otro 50% desarrolló MAFLD durante el período evaluado. Alrededor del 20 % tenía fibrosis hepática avanzada al inicio del estudio, pero solo el 4 % desarrolló fibrosis avanzada en 3 años. Además, el IMC y la diferencia de ALT respecto a los valores basales predijeron de forma independiente un aumento de la LSM (16).

La evolución de la enfermedad puede modificarse debido a intervenciones externas, estados de enfermedad superpuestos, predisposición hereditaria, e incluso puede retroceder "espontáneamente", como se ha demostrado en estudios observacionales y en participantes del grupo placebo en ensayos de tratamiento (1). Comúnmente, la recomendación de primera línea en el manejo de pacientes con MAFLD es la pérdida de peso a través de cambios en el estilo de vida. En la práctica, implementar y mantener dicho cambio puede ser un desafío. En nuestra cohorte, observamos un cambio significativo hacia la reducción de peso corporal, así como en el IMC. Sin embargo, no identificamos cambios en el resto de parámetros antropométricos determinados por bioimpedancia, como el porcentaje de masa grasa corporal o el tejido adiposo visceral. A pesar de décadas de investigación sobre las asociaciones entre las intervenciones en el estilo de vida y la reducción del tejido adiposo visceral, el umbral de reducción que se requiere para lograr beneficios en la salud no está claro. A su vez, la pérdida de peso está asociada con reducción de la esteatosis hepática; sin embargo, los niveles óptimos de pérdida de peso para este propósito tampoco están claros. En general, el ejercicio regular de acuerdo con las recomendaciones de consenso (30 a 60 minutos por día a una intensidad moderada a vigorosa) combinado con una dieta balanceada y saludable se asocian con reducciones sustanciales en el tejido adiposo visceral (15%–

20%). De manera similar, se puede lograr una pérdida de peso del 5% al 10% en 4 a 6 meses con reducciones razonables en la ingesta calórica con o sin ejercicio (17).

La estadificación precisa de la enfermedad hepática es importante para la estratificación del riesgo. Actualmente, esto se logra a través de la biopsia hepática, aunque existen alternativas establecidas y en desarrollo que tienen como objetivo proporcionar evaluaciones precisas y no invasivas (6). La LSM y el CAP determinados mediante elastografía de transición, son medidas no invasivas de fibrosis y esteatosis hepática basadas en evidencia. La confiabilidad de la LSM depende de la relación del rango intercuartílico a mediana (IQR/Med) de las mediciones. Además de la fibrosis, la LSM se ve afectado por la inflamación, la congestión y la colestasis, mientras que los valores de CAP se ven afectados por el IMC además de la esteatosis (18). Es de destacar que son necesarias al menos tres horas de ayuno antes de la evaluación con elastografía de transición, ya que se ha observado un aumento significativo de la LSM en pacientes con menos de dos horas de ayuno (4).

Tuvimos pocos pacientes en nuestra cohorte con fibrosis significativa determinada por medio de elastografía de transición. Por lo tanto, el rendimiento de los índices serológicos para la determinación de fibrosis avanzada (APRI y FIB-4) es poco valorable. Como una observación a mencionar, el único paciente en el que en ambos índices se obtuvo un valor arriba del punto de corte para predecir riesgo de fibrosis avanzada (APRI igual o mayor de 1 y FIB-4 igual o mayor de 2.6) al momento de la evaluación inicial, presentó un grado F3 en su FibroScan.

Nuestro estudio presenta limitaciones a considerar en la interpretación de los resultados. Primero, algunos individuos no contaban con datos completos durante la evaluación inicial, por lo que la comparación directa al seguimiento de cada individuo no fue posible en algunos casos. Segundo, el reclutamiento de los individuos para la evaluación al seguimiento se llevó a cabo vía telefónica; debido a la contingencia sanitaria por COVID-19, fue necesario posponer o cancelar las visitas para la

evaluación al seguimiento en varios puntos de tiempo, lo que ocasionó que algunos individuos no lograran acudir a realizarse elastografía de transición al seguimiento. Tercero, existió un rango variable en el periodo de tiempo transcurrido entre la evaluación inicial y al seguimiento de cada paciente, lo cual pudo influir en que algunos cambios esperados entre ambos puntos no fueran significativos al momento de las comparaciones. Cuarto, la elastografía de transición es una técnica operador-dependiente, por lo que algunas variaciones de las mediciones entre diferentes individuos de la cohorte o en el mismo individuo al momento de la evaluación inicial y al seguimiento, pudieron estar influenciadas por este factor, al igual que por otros previamente mencionados.

Las observaciones llevadas a cabo en nuestra cohorte tienen como fortaleza el ser derivadas de un grupo de individuos representativo de la población general, ya que no fueron necesarios criterios muy estrictos para su inclusión ni exclusión, aunque no refleja prevalencias reales debido a que inicialmente se priorizó el reclutar para el seguimiento a individuos cuyo resultado del FibroScan inicial demostrara algún grado de esteatosis hepática. A pesar de que no se llevó a cabo ninguna intervención explícita o concreta en los individuos tras su evaluación inicial, esto puede representar el contexto de la “vida real”, en el que el hecho de que los individuos acudieran de forma voluntaria a evaluaciones para conocer su estado general de salud favorece el reconocimiento de alteraciones metabólicas y el auto empoderamiento en busca de mejorar dichas alteraciones y lograr una mejora en su salud. Además, se tomaron en cuenta múltiples variables, tanto bioquímicas como antropométricas, que permitirán a futuro, conforme se logren evaluar más individuos de la cohorte, llevar a cabo análisis diversos en busca de correlaciones conceptuales y con mayor poder estadístico entre factores asociados a cambio (tanto a regresión como a progresión) de esteatosis hepática.

6. CONCLUSIONES

La enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica es una de las consecuencias más relevantes relacionadas al síndrome metabólico y sus componentes. Representa una de las principales etiologías de cirrosis en México. Sus complicaciones y desenlaces tienen una alta morbimortalidad e impacto socioeconómico.

En este estudio logramos describir algunos factores bioquímicos y antropométricos asociados al cambio en el grado de esteatosis con o sin fibrosis hepática determinados por elastografía de transición en una cohorte de adultos mexicanos. Se observaron diferencias favorables y estadísticamente significativas en la comparación de varios parámetros metabólicos bioquímicos y antropométricos al seguimiento respecto a la evaluación inicial, entre ellos las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol no HDL, Apo B, AST, GGT, glucosa sérica en ayuno, peso, e IMC, así como una disminución en el CAP y el grado de esteatosis y rigidez hepática determinados por medio de elastografía de transición. 47.8% de los participantes cambiaron su categoría de esteatosis hepática al seguimiento (12.5 % progresaron y 36.2 % mejoraron), mientras que 6.4% no acudieron a realizarse elastografía de transición al seguimiento.

Estas observaciones pueden ser de utilidad para reforzar las recomendaciones de control metabólico en todo individuo que presente elevaciones en los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol no HDL, apo B, AST, GGT, glucosa sérica en ayuno, peso e IMC, con el fin de lograr mejoría o prevenir la progresión en el grado de esteatosis hepática y sus potenciales complicaciones.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999–2014.e1.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators (2020). The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(3), 245–266.
3. Brunt, E. M., Wong, V. W., Nobili, V., Day, C. P., Sookoian, S., Maher, J. J., Bugianesi, E., Sirlin, C. B., Neuschwander-Tetri, B. A., & Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15080.
4. Campos-Murguía, A., Ruiz-Margáin, A., González-Regueiro, J. A., & Macías-Rodríguez, R. U. (2020). Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 26(39), 5919–5943.
5. Bril, F., Barb, D., Portillo-Sanchez, P., Biernacki, D., Lomonaco, R., Suman, A., Weber, M. H., Budd, J. T., Lupi, M. E., & Cusi, K. (2017). Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(4), 1132–1144.
6. Marjot, T., Moolla, A., Cobbold, J. F., Hodson, L., & Tomlinson, J. W. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Current Concepts in Etiology, Outcomes, and Management. *Endocrine reviews*, 41(1), bnz009.
7. Bernal-Reyes, R., Castro-Narro, G., Malé-Velázquez, R., Carmona-Sánchez, R., González-Huezo, M. S., García-Juárez, I., Chávez-Tapia, N., Aguilar-Salinas, C., Aiza-Haddad, I., Ballesteros-Amozurrutia, M. A., Bosques-Padilla, F., Castillo-Barradas, M., Chávez-Barrera, J. A., Cisneros-Garza, L., Flores-Calderón, J., García-Compeán, D., Gutiérrez-Grobe, Y., Higuera de la Tijera, M. F., Kershenobich-Stalnikowitz, D., Ladrón de Guevara-Cetina, L., ... Velarde-Ruiz

- Velasco, J. A. (2019). The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Revista de gastroenterología de México (English)*, 84(1), 69–99.
8. Singh, S., Allen, A. M., Wang, Z., Prokop, L. J., Murad, M. H., & Loomba, R. (2015). Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13(4), 643–e40.
 9. Méndez-Sánchez, N., Zamarripa-Dorsey, F., Panduro, A., Purón-González, E., Coronado-Alejandro, E. U., Cortez-Hernández, C. A., Higuera de la Tijera, F., Pérez-Hernández, J. L., Cerda-Reyes, E., Rodríguez-Hernández, H., Cruz-Ramón, V. C., Ramírez-Pérez, O. L., Aguilar-Olivos, N. E., Rodríguez-Martínez, O. F., Cabrera-Palma, S., & Cabrera-Álvarez, G. (2018). Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *World journal of clinical cases*, 6(15), 922–930.
 10. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, et al. Encuesta Nacional de Salud. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
 11. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut*. 2020;62(6).2018-19.
 12. Gonzalez-Chagolla, A., Olivas-Martinez, A., Ruiz-Manriquez, J., Servin-Rojas, M., Kauffman-Ortega, E., Chavez.Garcia, L., et. al. (2022). Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health – Americas*, 2022;7: 100151.
 13. Sung, K. C., Ryan, M. C., Kim, B. S., Cho, Y. K., Kim, B. I., & Reaven, G. M. (2007). Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes care*, 30(8), 2113–2118.

14. Wu, T., Ye, J., Shao, C., Li, F., Lin, Y., Ma, Q., Wang, W., Feng, S., & Zhong, B. (2021). Varied Relationship of Lipid and Lipoprotein Profiles to Liver Fat Content in Phenotypes of Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Frontiers in endocrinology*, 12, 691556.
15. Moolla, A., Motohashi, K., Marjot, T., Shard, A., Ainsworth, M., Gray, A., Holman, R., Pavlides, M., Ryan, J. D., Tomlinson, J. W., & Cobbold, J. F. (2019). A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. *Frontline gastroenterology*, 10(4), 337–346.
16. Lee, H. W., Wong, G. L., Kwok, R., Choi, K. C., Chan, C. K., Shu, S. S., Leung, J. K., Chim, A. M., Luk, A. O., Ma, R. C., Chan, H. L., Chan, J. C., Kong, A. P., & Wong, V. W. (2020). Serial Transient Elastography Examinations to Monitor Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(4), 1230–1241.
17. Ross, R., Soni, S., & Houle, S. A. (2020). Negative Energy Balance Induced by Exercise or Diet: Effects on Visceral Adipose Tissue and Liver Fat. *Nutrients*, 12(4), 891.
18. Oeda, S., Tanaka, K., Oshima, A., Matsumoto, Y., Sueoka, E., & Takahashi, H. (2020). Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(11), 940.