



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO:

**PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO DIAGNÓSTICADO
POR PARÁMETRO DE ATENUACIÓN CONTROLADA POR
ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN EL CENTRO INTEGRAL DE
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MÉDICA SUR**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Astrid Kristel Rojas Hernández

ASESOR:

Dr. Norberto Carlos Chavez Tapia

CIUDAD DE MÉXICO, 26 DE AGOSTO DEL 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.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1.- Resumen | 3 |
| 2.- Marco teórico..... | 4 |
| 3.- Planteamiento del problema..... | 7 |
| 4.- Justificación | 8 |
| 5.-Objetivo | 8 |
| Objetivo principal:..... | 8 |
| 6.- Hipótesis | 8 |
| 7.- Material y métodos..... | 8 |
| Diseño del estudio | 8 |
| Participantes del estudio | 9 |
| Desenlaces..... | 9 |
| 8.- Análisis estadístico..... | 10 |
| 9.- Resultados | 10 |
| Prevalencia de Enfermedad por hígado graso no alcohólico | 11 |
| Grado de esteatosis..... | 12 |
| Grado de fibrosis | 12 |
| Índice de masa corporal (IMC) y grado de esteatosis..... | 13 |
| Esteatosis hepática y sexo | 13 |
| 10.- Discusión | 14 |
| 11.- Conclusiones..... | 15 |
| 12.-Referencias Bibliográficas..... | 16 |

1.- Resumen

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una enfermedad metabólica del hígado que va desde la simple esteatosis hepática a la esteatohepatitis no alcohólica, con un mayor riesgo de fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte prematura. La prevalencia global de EHGNA se estima que es del 29.8 % (IC 95 %, 28.6 % - 31.1%) sin embargo, el 82.5% se realizó diagnóstico de EHGNA por ultrasonido abdominal.

Actualmente, no existen estudios en México de prevalencia de EHGNA diagnosticado por parámetro de atenuación controlada (CAP) por elastografía transitoria en población asintomática.

Objetivo: Determinar la prevalencia de EHGNA diagnosticado por CAP por elastografía transitoria en población asintomática en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) durante el periodo de marzo a octubre del 2019 y 2020.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal y retrolectivo realizado en CIDyT de Fundación Clínica Médica Sur con pacientes valorados en el periodo de Marzo a Octubre del 2019 y 2020. Se tomaron en cuenta los siguientes intervalos de CAP para el valorar el grado de esteatosis, S0 (< 232 dB), S1 (232-256 dB), S2 (257-290 dB), S3 (290-326 dB).

Resultados: Se revisaron un total de 2445 expedientes en el periodo de marzo a octubre del 2019 y 2020. Se encontró una prevalencia EHGNA diagnosticado por CAP por elastografía transitoria del 61.21%. En cuanto al grado de esteatosis y fibrosis, estos fueron los hallazgos encontrados; S0 (39%), S1 (15%), S2 (19%) y S3 (25%) F0 (99.63%), F1 (0.20%), F2 (0.12%), F3 (0%) y F4 (0.04%). La mayoría eran hombres en un 54% en comparación con mujeres en un 46%. Se encontró una correlación directa entre el grado de IMC y el grado de esteatosis, a mayor IMC, mayor grado de esteatosis.

Discusión y conclusiones: La EHGNA se encuentra entre las etiologías más frecuentes de cirrosis en todo el mundo y se asocia con características del síndrome metabólico; el factor clave que influye en su pronóstico es la progresión de la fibrosis hepática. Por lo tanto, es necesario que aquellos factores ambientales que favorecen su expresión como la obesidad, la diabetes, la dislipemia, etc. sean contrarrestados con medidas efectivas en los programas

nacionales de prevención. En este estudio, la prevalencia es mayor que lo previamente reportado.

2.- Marco teórico

La enfermedad del hígado graso alcohólico (EHGNA) es uno de los trastornos hepáticos más comunes en todo el mundo. La EHGNA es el espectro de enfermedades hepáticas en las que la esteatosis hepática, la acumulación macrovesicular de triglicéridos en los hepatocitos, se desarrolla en ausencia de causas secundarias (medicamentos, consumo excesivo de alcohol o ciertas condiciones hereditarias). La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es el subtipo inflamatorio de EHGNA y está asociada con la progresión de la enfermedad, el desarrollo de cirrosis y la necesidad de trasplante de hepático ¹.

La EHGNA se considera el componente hepático del síndrome metabólico y su prevalencia se ha incrementado a la par de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), la dislipidemia y el propio síndrome metabólico. Debido a la creciente epidemia mundial de obesidad y diabetes, se espera que en breve la EHGNA será la principal causa de carcinoma hepatocelular y la primera indicación de trasplante hepático ².

La ESANUT 2018-2019 reportó que la prevalencia de obesidad en México es del 36.1% y exceso de adiposidad abdominal del 81.6%. Entre 2000-2018 la obesidad aumentó a un 42.2% y la obesidad mórbida a 96.5% ³. Las estimaciones de prevalencia de obesidad general agrupadas entre los pacientes con EHGNA y entre los pacientes con EHNA fueron del 51.34% (IC 95% 41.38 – 61.20) y 81.83% (IC 95% 55.16-94.28) respectivamente ⁴.

La DM 2 es un problema de salud pública promiente en México. En este país se ha observado una tendencia alarmante y de rápido crecimiento en las últimas décadas. Esta prevalencia no solo se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, sino que también confiere de mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares así como EHGNA. Por lo tanto, es de suma importancia tener en cuenta que la población mexicana presenta los principales factores de riesgo para presentar EHGNA. Las estimaciones de prevalencia

general de diabetes agrupadas entre EHGNA y entre pacientes con EHNA fueron 22.51% (IC 95% 17.92 – 27.89) y 43.63% (IC 95% 30.28 – 57.98) ^{4,5}

Los principales factores de riesgo para progresión de EHGNA son la DM2, esta se asocia con un riesgo dos veces mayor de fibrosis avanzada, complicaciones relacionadas con la cirrosis y mortalidad por enfermedad hepática. Obesidad, bajas concentraciones de colesterol HDL, altas concentraciones de triglicéridos y la hipertensión arterial sistémica también se asocian con un mayor riesgo de enfermedad grave, aunque menor que para la DM2. Una variante del gen PNPLA3 esta asociada con la gravedad histológica de EHGNA y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, así como mortalidad relacionada con el hígado y por todas las causas. En un estudio realizado en población mexicana, se observó que PNPLA3 condicionó esteatosis hepática más severa, también con mayor probabilidad de presentar EHNA, fibrosis hepática y pruebas de función hepática anormales; por lo cual que puede suponer que el gen PNPLA3 puede jugar un papel decisivo en la patogénesis de EHGNA en población mexicana. ^{6,7}

Durante las últimas cuatro décadas, la enfermedad del hígado graso no alcohólico se ha convertido en el trastorno hepático crónico más común. En una reciente revisión sistemática y metanálisis, la prevalencia global agrupada de EHGNA fue del 29.8% (IC 95%, 28.6%-31.1%); de estos, el 82.5% de los artículos incluidos utilizaron ultrasonido abdominal para diagnosticar EHGNA, con una prevalencia del 30.6% (IC 95%, 29.2%-32.0%). La prevalencia estimada por parámetro de atenuación controlada (CAP) por elastografía transitoria fue del 37.23% (IC 95% 24.71-50.70)⁸

Actualmente, no existen estudios en México de prevalencia de EHGNA diagnosticado por parámetro de atenuación controlada (CAP) por elastografía transitoria en población asintomática. En un estudio realizado en el 2006 por *Lizardi Cervera et al*, se detectó una prevalencia de EHGNA del 14.2% (359 pacientes) diagnosticado por ultrasonido abdominal, y las enfermedades asociadas a pacientes con EHGNA con mayor frecuencia fueron sobrepeso, obesidad y dislipidemia ⁹. En un estudio se comparó la prevalencia de EHGNA en personas hispanas de origen mexicano e hispanas de origen dominicano y

puertorriqueño. Usando datos de la cohorte del estudio multiétnico de aterosclerosis, la prevalencia general de EHGNA en personas hispanas fue del 29%. Sin embargo, las personas hispanas de origen mexicano tenían una prevalencia más alta de EHGNA del 33%, mientras que las personas hispanas de origen dominicano tenían una prevalencia de solo el 16% y las personas hispanas de origen puertorriqueño tenían una prevalencia del 18%.¹⁰

La EHGNA se diagnostica con mayor frecuencia mediante estudios de imagen, aunque se puede inferir de las puntuaciones de riesgo clínico (ejemplo, fatty liver index) o identificarse histológicamente. En la práctica habitual la prueba más utilizada es el ultrasonido abdominal. En el ultrasonido abdominal, la esteatosis hepática se caracteriza por una ecotextura hepática brillante y una vasculatura borrosa. Por lo tanto tiene limitaciones importantes: la fibrosis avanzada puede engrosar la ecotextura hepática y difuminar el patrón vascular; y su sensibilidad es baja cuando la esteatosis es leve (<30%). Las mediciones de esteatosis hepática basadas en resonancia magnética (ejemplo, resonancia magnética con medición de fracción de grasa de densidad protónica) pueden detectar tan solo un 5% de grasa y son sensibles a los cambios dinámicos ⁶.

Se estimó la precisión del CAP por elastografía transitoria y la medición de rigidez hepática para evaluar la esteatosis y la fibrosis en pacientes con sospecha de EHGNA. En este estudio se encontró que el CAP identificó a los pacientes con esteatosis con un AUROC de 0.87 (IC 95% 0.82-0.92) para S1, 0.77 (IC 95% 0.71-0.82), S2 0.70 (IC 95% 0.64-0.75) y para S3. Los valores de corte para S1, S2, S3 fueron 302 dB/m, 331 dB/m, y 337 dB/m respectivamente. Las medición de rigidez hepática identificó pacientes con fibrosis con AUROC de 0.77 (IC 95 % 0.72–0.82) para F2 0.80 (IC 95 % 0.75–0.84) para F3 y 0.89 (IC 95 % 0.84–0.93) y para F4 respectivamente. Los valores de corte de Youden para F2, F3 y F4 fueron 8.2 kPa, 9.7 kPa y 13.6 kPa, respectivamente ¹¹.

Actualmente no existe una terapia aprobada para EHGNA, aunque varios fármacos se encuentran en etapas avanzadas de investigación.

En un estudio prospectivo realizado por *Vilar Gomez et al*, 293 pacientes con EHNA comprobada histológicamente a quienes se les alentó a adoptar cambios en el estilo de vida para reducir peso en 52 semanas. Entre 293 pacientes que

se sometieron a cambios en el estilo de vida durante 52 semanas, 72 (25 %) lograron la resolución de la esteatohepatitis, 38 (47 %) tuvieron reducciones en las puntuaciones de actividad de EHGNA (NAS) y 56 (19 %) tuvieron regresión de la fibrosis. En la semana 52, 88 sujetos (30 %) habían perdido el 5 % o más de su peso. Las tasas más altas de reducción de NAS, resolución de EHNA y regresión de fibrosis ocurrieron en pacientes con pérdidas de peso del 10% o más. Por lo tanto, un mayor grado de pérdida de peso, inducida por cambios en el estilo de vida, se asocia con el nivel de mejora en las características histológicas de EHNA ¹².

En un metanálisis publicado en 2021, se evaluó el riesgo relativo de diferentes intervenciones farmacológicas en la mejoría de fibrosis y resolución de EHNA. Elanifibranor y el ácido obeticólico tuvieron la mayor probabilidad de ser clasificados como la intervención más eficaz para lograr ≥ 1 etapa de mejoría de la fibrosis. Para la resolución de EHNA, semaglutida, liraglutida y vitamina E más pioglitazona tuvieron la mayor probabilidad de ser clasificadas como la intervención más eficaz para lograr la resolución de EHNA. Estas terapias que han demostrado mejorar la resolución de EHNA pueden combinarse con terapias que tienen un efecto antifibrótico para aumentar aún más la tasa de respuesta al tratamiento en el futuro ¹³.

Debido a la fisiopatología compleja y la heterogeneidad sustancial de los fenotipos de la enfermedad, es probable que se requiera un tratamiento combinado para muchos pacientes con EHGNA. Un estilo de vida saludable y la reducción de peso siguen siendo cruciales para la prevención y el tratamiento de EHGNA.

3.- Planteamiento del problema

La información para realizar diagnóstico de EHGNA proviene de la medición por ultrasonido, lo cual tiene limitaciones importantes.

4.- Justificación

Actualmente no existen estudios de prevalencia de EHGNA diagnosticado por CAP por elastografía transitoria, actualmente lo que se ha publicado es una prevalencia de EHGNA del 14.2% diagnosticado por ultrasonido abdominal. Es importante conocer la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en México, ya que actualmente es la primera causa de cirrosis hepática a nivel mundial tendiendo una alta mortalidad cardiovascular y muerte relacionada al hígado. Nuestra población cuenta con los principales factores de riesgo relacionados para el desarrollo esta patología y probablemente se encuentre subestimada, por lo cual es importante conocer la prevalencia para buscar estrategias de tamizaje en pacientes con EHGNA.

5.-Objetivo

Objetivo principal: Determinar la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico diagnosticado por CAP por elastografía transitoria en población asintomática.

6.- Hipótesis

El CAP puede cambiar la expectativa de la prevalencia de EHGNA.

7.- Material y métodos

Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo realizado en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento. Se utilizaron los expedientes de los pacientes que acudieron al Centro de Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CyDIT) en el periodo marzo a octubre del año 2019 y 2020 respectivamente para conocer la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Participantes del estudio

Se utilizaron expedientes de pacientes valorados en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) en el periodo del tiempo marzo a octubre del año 2019 y 2020. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad igual o mayor a 18 años al momento de la valoración, presentaran cualquier grado de esteatosis diagnosticada por parámetro de actuación controlada por elastografía transitoria. Se excluyeron a todos lo paciente que tuvieran ingesta de alcohol igual o mayor a 20 gramos en mujeres e igual o mayor a 30 gramos en hombres, menores a 18 años, otras causas de enfermedad hepática como hepatitis virales B y C, infección por VIH y expedientes incompletos en la base de datos.

Desenlaces

El desenlace primario el estudio fue determinar la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico diagnosticado por CAP por elastografía transitoria en población asintomática entre el periodo de marzo a octubre del 2019 y 2020. **(Tabla 1)**. Se definio EHGNA con los siguientes intervalos de CAP para el valorar el grado de esteatosis, S0 (< 232 dB), S1 (232-256 dB), S2 (257-290 dB), S3 (290-326 dB). Se definio fibrosis con los siguientes intervalos de kPa, F0 - F1 (7 kPa), F2 (8.2 kPa), F3 (9.7 kPa) y F4 (9.7 kPa).

| Interpretación de Hígado Graso por CAP | | |
|--|---------------------|---|
| Intervalo | Grado de esteatosis | Interpretación |
| < 232 dB | 0 | < 5% de células hepáticas con contenido graso |
| 232-256 dB | 1 | 5-32% de células hepáticas con contenido graso |
| 257-290 dB | 2 | 33-65% de células hepáticas con contenido graso |
| 290-326 | 3 | >66% de células hepáticas con contenido graso |

Tabla 1. Guía de interpretación de hígado graso por parámetro de atenuación controlada (CAP) por elastografía transitoria.

8.- Análisis estadístico

VARIABLES CATEGÓRICAS expresadas como frecuencias y porcentajes, variables continuas expresadas como medias y desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante software para Windows SPSS V.26.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

9.- Resultados

Se revisaron un total de 3,670 expedientes en el periodo comprendido de marzo a octubre del 2019 -2020. Fueron excluidos del análisis 1,225 pacientes. Se incluyeron 2,445 pacientes en el estudio. **(Figura 1)**

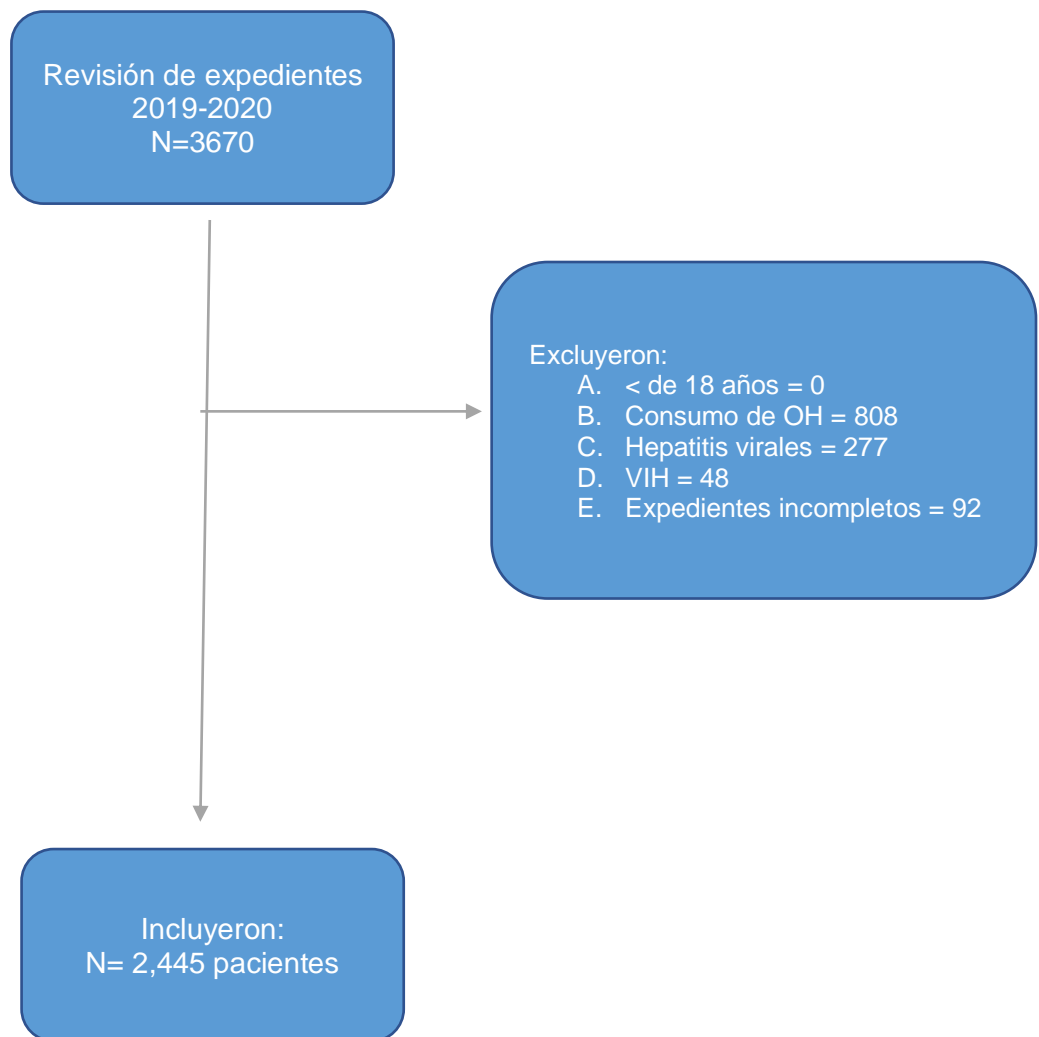


Figura 1. Diagrama de flujo

Prevalencia de Enfermedad por hígado graso no alcohólico

La prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico diagnosticado por parámetro de atenuación controlada por elastografía transitoria (CAP) en po en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) fue de 60.21%. **(Figura 2)**

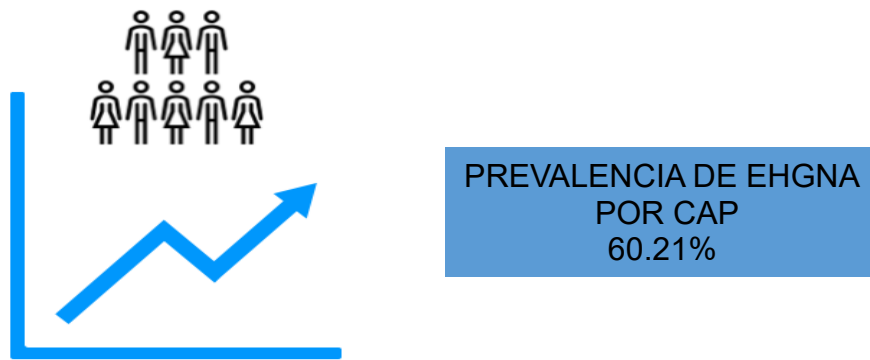
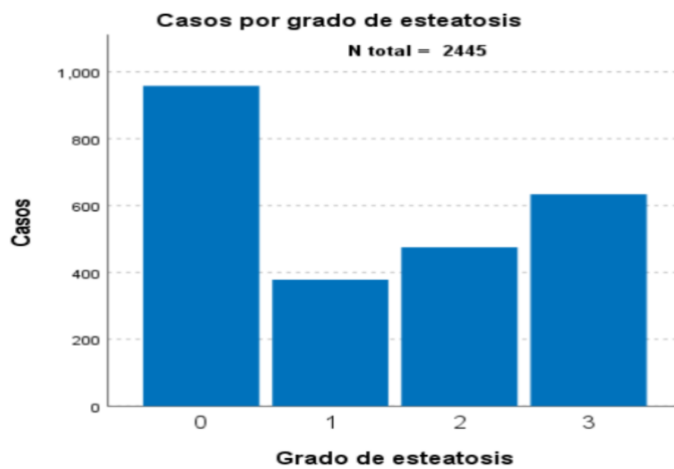


Figura 2. Prevalencia de EHGNA diagnosticado por CAP

Grado de esteatosis

En cuanto al grado de esteatosis, los hallazgos encontrados fueron S0 (39%), S1 (15%), S2 (19%) y S3 (25%) (**Grafica 1**)



Grafica 1. Grado de esteatosis

Grado de fibrosis

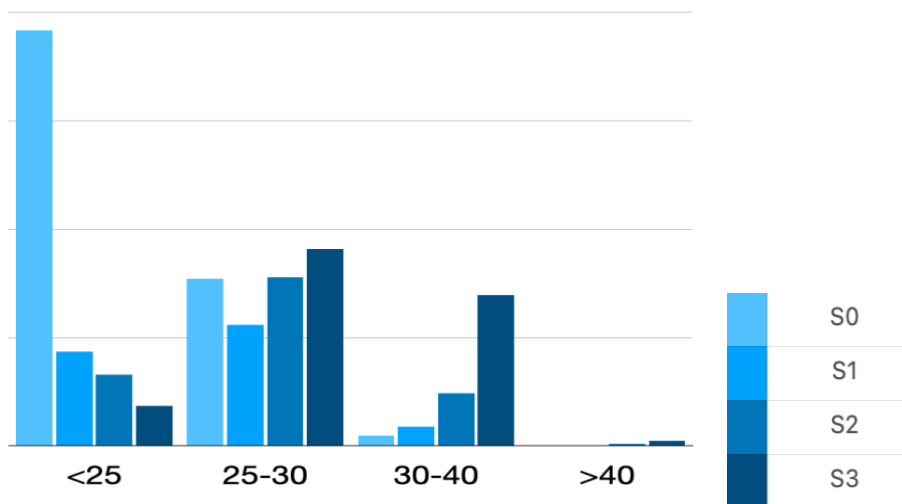
En cuanto al grado de fibrosis, la mayoría de los pacientes era F0 (99.63%), F1 (0.20%), F2 (0.12%), F3 (0%) y F4 (0.04%). (**Tabla 2**)

| F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
|---------------|-----------|-----------|----|-----------|
| 2,436(99.63%) | 5 (0.20%) | 3 (0.12%) | 0 | 1 (0.04%) |

Tabla 2. Grado de fibrosis (kPa).

Índice de masa corporal (IMC) y grado de esteatosis

En cuanto al IMC y el grado de esteatosis, la mayoría de los pacientes eran S3 (318 pacientes) y presentaban sobrepeso y obesidad. Se encontró una correlación directa entre el grado de IMC y el grado de esteatosis, a mayor IMC, mayor grado de esteatosis. **(Gráfica 2)**



Gráfica 2. IMC relacionado a esteatosis

Esteatosis hepática y sexo

En cuanto al sexo, la mayoría de los pacientes con esteatosis hepática eran hombres en un 54% en comparación con mujeres en un 46%. **(Gráfica 3.)**



Gráfica 3. Esteatosis hepática y sexo

10.- Discusión

En este estudio se encontró una mayor prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico del 60.21% diagnosticado por parámetro de atenuación controlada (CAP) por elastografía transitoria en una población asintomática en el centro integral de diagnóstico y tratamiento de Fundación Clínica Médica Sur.

Actualmente no se cuenta con estudios recientes que reporten la prevalencia de EHGNA en población mexicana. En un estudio realizado en el 2006 por Lizardi Cervera et al, se detectó una prevalencia de EHGNA del 14.2% (359 pacientes) diagnosticado por ultrasonido abdominal ⁹. Sin embargo, esta herramienta diagnóstica tiene limitaciones importantes: la fibrosis avanzada puede engrosar la ecotextura hepática y difuminar el patrón vascular; y su sensibilidad es baja cuando la esteatosis es leve (<30%).

Por otra parte, en un análisis prospectivo en pacientes con EHGNA, se encontró que el CAP y la medición de rigidez hepática (LSM) por elastografía transitoria para evaluar la esteatosis hepática y la fibrosis, respectivamente, con valores AUROC que oscilan entre 0.70 y 0.89, siendo una excelente herramienta diagnóstica, con valores de corte específicos para EHGNA¹¹.

Los hallazgos previamente descritos concuerdan con nuestra hipótesis, el CAP puede cambiar la expectativa de la prevalencia de EHGNA ya que esta medición de CAP por elastografía transitoria tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EHGNA.

En este estudio se identificó en cuanto al grado de esteatosis, la mayoría de los pacientes presentaban S0 (39%), seguido de S3 (25%), S2 (19%) y S1 (15%). Así mismo, se encontró una correlación directa entre el grado de IMC y el grado de esteatosis, a mayor IMC, mayor grado de esteatosis.

En cuanto al sexo, la mayoría de los pacientes con esteatosis hepática eran hombres en un 54% en comparación con mujeres en un 46%.

Estos hallazgos son similares a los reportados previamente en un metanálisis reciente, informó que la mayor prevalencia de EHGNA se encontró en hombres 38% (IC 95%, 36.9% - 40.0 %), y aquellos considerados obesos 58.2% (IC 95%, 52.5 %–63.7 %)⁸.

Cuando se evaluó el grado de fibrosis, la mayoría de los pacientes era F0 (99.63%), F1 (0.20%), F2 (0.12%), F3 (0%) y F4 (0.04%). Para detectar adecuadamente la fibrosis, es importante tener en cuenta los métodos disponibles y la evidencia científica que los respalda para guiar el abordaje y la selección secuencial de los mejores puntajes bioquímicos disponibles, seguido de un estudio de imagen complementario elastografía transitoria, (como se llevo a cabo en este estudio) o elastografía por resonancia magnética y finalmente una biopsia de hígado, cuando sea necesario. Se ha demostrado que las características del síndrome metabólico es un factor clave que influye en su pronóstico es la progresión de la fibrosis hepática ¹⁵.

11.- Conclusiones

En este estudio la prevalencia de EHGNA fue detectada en 60.31% de la población que acude a la Unidad de Diagnóstico Clínico.

12.-Referencias Bibliográficas

- 1.- Sheka, A. C., Adeyi, O., Thompson, J., Hameed, B., Crawford, P. A., & Ikramuddin, S. (2020). Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*, 323(12), 1175–1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.
- 2.-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. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>.
- 3.- Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I., & Rivera-Dommarco, J. (2020). Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. Ensanut 2018-19 [Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. Ensanut 2018-19.]. *Salud pública de México*, 62(6), 682–692. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.21149/11630>.
- 4.-Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/hep.28431>.
- 5.-Bello-Chavolla, O. Y., Rojas-Martinez, R., Aguilar-Salinas, C. A., & Hernández-Avila, M. (2017). Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutrition reviews*, 75(suppl 1), 4–12. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/nutrit/nuw030>.

6.-Powell, E. E., Wong, V. W., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England)*, 397(10290), 2212–2224. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).

7.-Martínez, L. A., Larrieta, E., Kershenobich, D., & Torre, A. (2017). The Expression of PNPLA3 Polymorphism could be the Key for Severe Liver Disease in NAFLD in Hispanic Population. *Annals of hepatology*, 16(6), 909–915. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.5604/01.3001.0010.5282>

8.-Le, M. H., Yeo, Y. H., Li, X., Li, J., Zou, B., Wu, Y., Ye, Q., Huang, D. Q., Zhao, C., Zhang, J., Liu, C., Chang, N., Xing, F., Yan, S., Wan, Z. H., Tang, N., Mayumi, M., Liu, X., Liu, C., Rui, F., ... Nguyen, M. H. (2021). 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, S1542-3565(21)01280-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>.

9.- Lizardi-Cervera, J., Laparra, D. I., Chávez-Tapia, N. C., Ostos, M. E., & Esquivel, M. U. (2006). Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Revista de gastroenterología de Mexico*, 71(4), 453–459.

10.- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.

11.- Eddowes, P. J., Sasso, M., Allison, M., Tsochatzis, E., Anstee, Q. M., Sheridan, D., Guha, I. N., Cobbold, J. F., Deeks, J. J., Paradis, V., Bedossa, P., & Newsome, P. N. (2019). Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis

in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(6), 1717–1730. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1053/j.gastro.2019.01.042>.

12.- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M, Weight Loss via Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis, *Gastroenterology* (2015), doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.

13.- Majzoub, A. M., Nayfeh, T., Barnard, A., Munaganuru, N., Dave, S., Singh, S., Murad, M. H., & Loomba, R. (2021). Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 54(7), 880–889.

14.-Fleischman, M. W., Budoff, M., Zeb, I., Li, D., & Foster, T. (2014). NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *World journal of gastroenterology*, 20(17), 4987–4993. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3748/wjg.v20.i17.4987>.

15.- 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. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3748/wjg.v26.i39.5919>.