



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

**“USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN FARMACIA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO LEÓN MAZÓN

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CAIRO DAVID TOLEDANO JAIMES

CUERNAVACA, MORELOS. FECHA: 29 DE MAYO DE 2026

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORAL

Director: Dr. Cairo David Toledano Jaimes

Co-directora: Dra. Laura Ávila Jiménez

INTEGRANTES DEL JURADO DE TESIS

Presidente: Dr. Germán Bernal Fernández

Secretario: Dr. Erick Ayala Calvillo

Vocal 1: Dr. Luis Ernesto Simental Mendia

Vocal 2: Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

Vocal 3: Dr. José Gustavo López y López

Suplente 1: Dr. Cairo David Toledano Jaimes

Suplente 2: Dr. Christian Díaz de León Castañeda

M.S.P. MARCO ANTONIO LEÓN MAZÓN
ALUMNO DEL DOCTORADO EN FARMACIA
P R E S E N T E

Por este medio le informo que la Comisión Académica de Doctorado (CAD), en la reunión del 3 de noviembre de 2025, **designó** a los siguientes sinodales como integrantes de la Comisión Revisora y Jurado para la revisión y evaluación de la tesis titulada: **"Uso de la metformina y enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"**.

Sinodal	Adscripción
Presidente	Dr. Germán Bernal Fernández Facultad de Farmacia-UAEM
Secretario	Dr. Erick Ayala Calvillo Facultad de Farmacia-UAEM
Vocal 1	Dr. Luis Ernesto Simental García Unidad de Investigación Biomédica, IMSS Delegación Durango
Vocal 2	Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza Facultad de Farmacia-UAEM
Vocal 3	Dr. José Gustavo López y López Facultad de Ciencias Químicas y Facultad de Medicina, BUAP
Suplente 1	Dr. Cairo David Toledano Jaimes Facultad de Farmacia-UAEM
Suplente 2	Dr. Christian Díaz de León Castañeda Facultad de Enfermería, UMSNH

Se le solicita entregar el presente oficio y manuscrito borrador de tesis a esta comisión, así como dar fluidez a los trámites como se indica en el manual de procedimientos. Además de dar seguimiento a la respuesta de los sinodales asignados, quienes tendrán que resolver de su aceptación o rechazo para formar parte de esta comisión y jurado dentro de un plazo de 5 días hábiles después de la entrega del presente oficio.

Nota (Art. 74 RGEP-UAEM): Los sinodales tendrán un plazo máximo de 20 días hábiles contados a partir de la recepción del documento de tesis para entregar los comentarios de la revisión y para emitir un voto aprobatorio o negatorio. En caso de condicionar el voto a la entrega de un documento en el que el tesista deberá solventar lo revisado, este contará con un plazo no mayor a 20 días hábiles, contados a partir de la notificación del primer dictamen emitido, para integrar las correcciones señaladas, una vez fenecido dicho plazo el sinodal emitirá el voto aprobatorio o negatorio que corresponda.

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Por una humanidad culta

e-firma-UAEM

Dr. Germán Bernal Fernández

Jefe de Posgrado

Facultad de Farmacia

c.c.p Dr. Cairo David Toledano Jaimes, Dra. Laura Álvarez Berber.

c.c.p. Archivo.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GERMAN BERNAL FERNANDEZ | Fecha:2025-11-13 16:34:28 | FIRMANTE

JKslvy/oqGwpVris9RaAhCQrWI0mYG9iy9sGadaXLgEDAPi+qf65BT3CcRiOS4SJbscguxhq/zG5oXl+W4Yd3yvtXnAx3E2fj92YvALHV0F5c5TJOZy+kQ4w/xVf1764ybcLYsKQWU
0N9zrlH9p1ZY+RIB/7KfzABqKA6dFmxi724JtV21pR2nWvRCOWRSQEfE6lXtLcsl3CR4L+vYdZxx+d3TKaia8ZBX2Tebi2Yv/d+szSz1rdSG9B97nu/1e02S6MC0BMkv0/2o7rwTJv
7BHHJCC3QEUCGioJ4yNAYUgNJthnA78u2F9Y9Ju60FQNiPGmTtW2fiH8cvF9D4Gw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



IK9nJ7eiP

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/0QfDEEfoib4YYDX4NI3En857ssQvF3>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Dedicatorias

A mis queridos padres, Francisco León Arredondo y Ma. Magdalena Mazón Adán, quienes con su ejemplo de fortaleza, valores y amor incondicional me han guiado en cada paso de mi vida. Su presencia constante, apoyo y confianza en mí han sido la base sobre la que he construido este camino académico y profesional.

A la doctora en ciencias Laura Ávila Jiménez, por su constante motivación, aliento y acompañamiento a lo largo de este proceso; su apoyo me impulsó a mantener el compromiso y la perseverancia necesarios para alcanzar esta meta.

Al doctor Cairo David Toledano Jaimes, mi director de tesis, por su guía académica, su paciencia y orientación, que fortalecieron mi disciplina, pensamiento crítico y compromiso con la investigación farmacéutica.

Dedico este logro a todos aquellos que creen en la importancia de unir la medicina familiar, la farmacia hospitalaria y la salud pública para mejorar la atención a las personas y generar conocimiento que impacte positivamente a la sociedad.

Agradecimientos

Expreso mi más sincero agradecimiento al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y a las instituciones académicas que hicieron posible mi formación y el desarrollo de esta investigación.

A mis mentores, colegas y compañeros de trabajo, por contribuir con sus comentarios, experiencias y colaboración que enriquecieron este proyecto.

A mi familia, por su apoyo y comprensión durante las largas horas de estudio, análisis y redacción que requirió esta etapa.

Culminar el Doctorado en Farmacia representa no solo un logro personal, sino también un paso firme hacia el fortalecimiento de mi crecimiento académico y profesional como médico familiar y maestro en salud pública, integrando los principios de la farmacia hospitalaria para impulsar proyectos de investigación que mejoren los procesos terapéuticos, optimicen los

tratamientos farmacológicos y garanticen una atención más segura y efectiva para los pacientes.

Este logro es testimonio de que la ciencia, la educación y la dedicación pueden transformar la práctica clínica en beneficio de la salud de las personas y la sociedad.

	ÍNDICE GENERAL	PÁGINA
	ÍNDICE DE FIGURAS	9
	INDICE DE TABLAS	10
1	RESUMEN	11
2	SUMMARY	14
3	MARCO TEORICO	17
	3.1. Definición	17
	3.2. Epidemiología	18
	3.3. Principales condiciones asociadas	20
	3.3.1. Resistencia a la insulina	20
	3.3.2. Diabetes Mellitus	21
	3.3.3. Dislipidemia	23
	3.3.4. Sobrepeso y obesidad	24
	3.4. Fisiopatología	25
	3.5. Diagnóstico	27
	3.5.1. Pruebas de laboratorio	27
	3.5.2. Diagnóstico por imagen	28
	3.5.2.1. Ultrasonido hepático	28
	3.5.3. Biomarcadores	29
	3.5.4. Biopsia hepática	30
	3.6. Tratamiento	32
	3.6.1. Tratamiento no farmacológico	32
	3.6.1.1. Dieta	33
	3.6.1.2. Actividad física	33
	3.6.2. Tratamiento farmacológico	34
	3.6.2.1. Metformina	34
	3.6.2.2. Tiazolidinedionas	36
	3.6.2.3. Estatinas	37
	3.6.2.4. Nuevos fármacos	37
4.	ANTECEDENTES	38
5.	JUSTIFICACIÓN	41
6.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
7.	OBJETIVOS	44

	7.1. Objetivo general	44
	7.2. Objetivos específicos	44
8.	HIPÓTESIS	45
9.	MATERIAL Y METODOS	46
	9.1. Tipo de estudio	46
	9.2. Universo de trabajo	46
	9.3. Muestra	46
	9.4. Criterios de selección	46
	9.4.1. Criterios de inclusión	46
	9.4.2. Criterios de no inclusión	47
	9.5. Tamaño de muestra	47
	9.6. Tipo de muestreo	48
	9.7. Identificación y reclutamiento de participantes	48
	9.8. Evaluación inicial	48
	9.9. Recolección de datos	49
	9.9.1. Identificación del estadio de la enfermedad en la población participante	49
	9.9.1.1. Ultrasonido hepático	49
	9.9.1.2. Enzimas hepáticas	50
	9.9.2. Evaluación somatométrica	50
	9.9.3 Evaluación de parámetros bioquímicos	50
	9.9.4. Evaluación de la farmacoterapia	51
	9.9.5. Evaluación de otras variables	51
	9.10. Control de calidad	52
	9.10.1. Estandarización de las mediciones	52
	9.10.2. Estandarización del personal que efectuó las mediciones	52
	9.10.3. Control de calidad del ultrasonido hepático	52
	9.10.4. Control de calidad de las pruebas bioquímicas	53
	9.10.5. Control de calidad de la codificación de datos y de la elaboración de la base de datos	54
	9.11. Término del estudio	54
	9.12. Operacionalización de variables	55
	9.13. Plan de análisis	62

9.13.1. Estadística descriptiva	62
9.13.2. Estadística inferencial	62
10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	63
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
12. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	66
13. RESULTADOS	69
14. DISCUSIÓN	79
15. CONCLUSIÓN	85
16. PERSPECTIVAS	87
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
18. ANEXOS	94

	ÍNDICE DE FÍGURAS	PÁGINA
1	Características diferenciales de la EHGNA y la EHGMA.	18
2	El vínculo patogenético entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), la diabetes, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC)	21
3	Condiciones asociadas y patogénesis de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico	26

	ÍNDICE DE TABLAS	PÁGINA
1	Clasificación niveles séricos de lípidos	23
2	Clasificación diagnóstica de las dislipidemias	23
3	Diagnóstico por laboratorio, gabinete y biomarcadores	31
4	Operacionalización de variables	55
5	Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos	69
6	Antecedentes de salud de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos	70
7	Características antropométricas, hemodinámicas y de estilo de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos	71
8	Características bioquímicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos	72
9	Características farmacológicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos	73
10	Modelo crudo y ajustado de factores asociados a esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos.	77

1. RESUMEN

USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Introducción. La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) es la acumulación de triglicéridos en el hígado en ausencia de consumo significativo de alcohol u otras causas. Abarca desde esteatosis simple hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular, y se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.

Su prevalencia global es cercana al 30% y supera el 60% en personas con obesidad; se asocia a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia y obesidad, incrementando el riesgo cardiovascular y la mortalidad.

Dada su relación con enfermedades crónicas, es un problema prioritario para sistemas de salud como el IMSS. Entre las estrategias terapéuticas se ha explorado la metformina, que mejora parámetros metabólicos aunque con resultados inconsistentes sobre la esteatosis.

Objetivo. Evaluar el uso de metformina y su asociación con la progresión o el desarrollo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

Material y Métodos. Estudio transversal analítico en 109 pacientes con DM2 adscritos al Módulo DiabetIMSS de la UMF No. 3 (IMSS), mayores de 18 años y bajo tratamiento farmacológico.

Se excluyeron casos con hepatitis C, VIH o alcoholismo crónico. Se obtuvieron datos sociodemográficos, clínicos (IMC, circunferencia de cintura, presión arterial), bioquímicos (glucosa, lípidos, transaminasas) y estilo de vida (alimentación y actividad física).

Se aplicó estadística descriptiva y pruebas bivariadas (t de Student, Wilcoxon, χ^2 o Fisher) y regresión logística múltiple para ajustar factores de confusión.

Resultados. En la población (edad media 56.6 ± 10.6 años; 32.1% hombres), la edad, el sexo, el estado civil, la escolaridad, la ocupación, el consumo de alcohol y el tabaquismo no se asociaron con esteatosis (todas $p > 0.05$). Tampoco lo hicieron la ingesta energética ($p = 0.239$) ni la actividad física ($p = 0.183$).

Las personas con esteatosis mostraron mayor adiposidad: peso (74 vs. 63.5 kg; $p = 0.004$), IMC (31.18 vs. 26.04; $p < 0.001$) y circunferencia de cintura (100 vs. 95 cm; $p = 0.002$). La presión arterial media fue más alta (87.2 ± 8.3 vs. 83.1 ± 8.2 ; $p = 0.036$) y la diastólica bordeó la significación ($p = 0.048$). En el perfil lipídico, triglicéridos, colesterol total y VLDL fueron superiores en el grupo con esteatosis ($p \leq 0.018$); HDL y LDL no difirieron. Transaminasas (AST/ALT) y función renal fueron similares, salvo un FG ligeramente mayor con esteatosis ($p = 0.040$).

En farmacoterapia para DM2 y HAS no hubo diferencias consistentes en uso, dosis o carga. Destacó menor uso de pioglitazona y sitagliptina en el grupo con esteatosis ($p = 0.001$ y $p = 0.026$). Con estatinas no hubo diferencias bivariadas relevantes.

En la regresión cruda, la esteatosis se asoció con dislipidemia (OR 6.86; $p = 0.004$) y obesidad (OR 44.1; $p = 0.002$), y tendió a aumentar con la presión arterial media (OR 1.06 por unidad; $p = 0.077$). El tiempo con DM2 se asoció en sentido inverso (OR 0.92 por año; $p = 0.012$).

En el modelo ajustado, permanecieron como factores independientes: dislipidemia (OR 34.3; $p = 0.009$), obesidad (OR 129.9; $p = 0.024$) y presión arterial media (OR 1.13 por unidad; $p = 0.041$). El uso de estatinas se asoció de manera inversa (OR 0.02; $p = 0.002$). Edad, sexo, diagnóstico de HAS, circunferencia de cintura, control glucémico, metformina y bezafibrato no mostraron asociación independiente.

Discusión. El fenotipo con esteatosis en personas con DM2 se caracterizó por mayor adiposidad general y central, presión arterial media más elevada y dislipidemia aterogénica, en concordancia con la EHGNA como manifestación hepática del síndrome metabólico. La ausencia de diferencias en ingesta energética y actividad física probablemente refleja variabilidad de medición y tamaño de muestra, más que falta de efecto biológico.

Los modelos confirman que el riesgo de esteatosis está impulsado por exceso adiposo, dislipidemia y carga hemodinámica. La asociación inversa con estatinas puede sugerir beneficio metabólico global, aunque es susceptible a confusión por indicación. La metformina fue ampliamente utilizada, pero no se asoció de forma independiente con menor probabilidad de esteatosis, en línea con la literatura que describe beneficios metabólicos (glucemia, peso, transaminasas) sin consistencia histológica.

Conclusiones. En personas con DM2, la esteatosis hepática se relaciona principalmente con obesidad, dislipidemia y mayor presión arterial media; la metformina, aunque pilar del tratamiento hipoglucemiante, no se asoció de manera independiente con menor probabilidad de esteatosis. Para la práctica clínica, se prioriza la reducción sostenida de peso, la optimización del perfil lipídico y el control de la presión arterial, manteniendo metformina por sus beneficios cardiometabólicos, pero no como terapia específica contra la esteatosis. Se requieren estudios con mayor tamaño muestral, medidas objetivas de estilo de vida y desenlaces histológicos para estimaciones más precisas y evaluación de posibles interacciones.

2. ABSTRACT

USE OF METFORMIN AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the accumulation of triglycerides in the liver in the absence of significant alcohol intake or other specific causes. It ranges from simple steatosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma and is considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome.

Its global prevalence is approximately 30% and exceeds 60% in individuals with obesity. It is strongly associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, and obesity, thereby increasing cardiovascular risk and mortality.

Given its relationship with chronic diseases, NAFLD represents a priority issue for healthcare systems such as the Mexican Social Security Institute (IMSS). Among therapeutic strategies, metformin has been explored for its capacity to improve metabolic parameters, although its effects on steatosis have been inconsistent.

Objective. To evaluate the use of metformin and its association with the progression or development of NAFLD in patients with T2DM.

Materials and Methods. An analytical cross-sectional study was conducted in 109 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) enrolled in the DiabetIMSS Module at Family Medicine Unit (UMF) No. 3 (IMSS). Participants were aged 18 years or older and were receiving pharmacological treatment.

Cases with hepatitis C, HIV infection, or chronic alcoholism were excluded. Sociodemographic data, clinical variables (BMI, waist circumference, blood pressure), biochemical parameters (glucose, lipid profile, transaminases), and lifestyle factors (diet and physical activity) were collected.

Descriptive statistics, bivariate tests (Student's t-test, Wilcoxon, chi-square, or Fisher's exact test), and multivariate logistic regression were applied to adjust for potential confounders.

Results. The mean age of participants was 56.6 ± 10.6 years; 32.1% were men. Age, sex, marital status, education, occupation, alcohol consumption, and smoking were not

significantly associated with steatosis (all $p > 0.05$). Similarly, energy intake ($p = 0.239$) and physical activity ($p = 0.183$) were not found to be significantly associated with steatosis.

Participants with steatosis had higher adiposity, as indicated by body weight (74 vs. 63.5 kg; $p = 0.004$), BMI (31.18 vs. 26.04; $p < 0.001$), and waist circumference (100 vs. 95 cm; $p = 0.002$). Mean arterial pressure was higher (87.2 ± 8.3 vs. 83.1 ± 8.2 mmHg; $p = 0.036$), and diastolic pressure showed borderline significance ($p = 0.048$).

Regarding lipid profile, triglycerides, total cholesterol, and VLDL levels were higher in the steatosis group ($p \leq 0.018$), while HDL and LDL showed no differences. Transaminases (AST/ALT) and renal function were similar, except for a slightly higher estimated GFR in participants with steatosis ($p = 0.040$).

No consistent differences were observed in the use, dosage, or burden of antidiabetic or antihypertensive therapies. Notably, pioglitazone and sitagliptin were less frequently used among participants with steatosis ($p = 0.001$ and $p = 0.026$, respectively). Statin use did not differ significantly in bivariate analyses.

In crude logistic regression, steatosis was associated with dyslipidemia (OR, 6.86; $p = 0.004$) and obesity (OR, 44.1; $p = 0.002$), and tended to increase with mean arterial pressure (OR, 1.06 per unit; $p = 0.077$). Duration of T2DM was inversely associated (OR 0.92 per year; $p = 0.012$).

In the adjusted model, independent factors included dyslipidemia (OR 34.3; $p = 0.009$), obesity (OR 129.9; $p = 0.024$), and mean arterial pressure (OR 1.13 per unit; $p = 0.041$). In contrast, statin use showed an inverse association (OR 0.02; $p = 0.002$). Age, sex, hypertension diagnosis, waist circumference, glycemic control, metformin use, and bezafibrate use were not independently associated.

Discussion. The phenotype of T2DM patients with steatosis was characterized by greater overall and central adiposity, higher mean arterial pressure, and atherogenic dyslipidemia, consistent with NAFLD as a hepatic manifestation of metabolic syndrome. The lack of differences in energy intake and physical activity likely reflects measurement variability and sample size limitations rather than an absence of biological effect.

The models confirm that the risk of steatosis is driven by excess adiposity, dyslipidemia, and hemodynamic load. The inverse association with statin use may suggest a global metabolic

benefit, although confounding by indication cannot be ruled out. Metformin was widely used but was not independently associated with a reduced likelihood of steatosis, consistent with literature reporting metabolic benefits (glycemia, weight, transaminases) without consistent histologic improvement.

Conclusions. In individuals with T2DM, hepatic steatosis is primarily related to obesity, dyslipidemia, and higher mean arterial pressure. Metformin, although a cornerstone of glucose-lowering therapy, was not independently associated with a lower probability of steatosis. Clinical management should prioritize sustained weight reduction, optimization of lipid profiles, and blood pressure control, maintaining metformin for its cardiometabolic benefits but not as a specific therapy for steatosis. Larger studies with objective lifestyle measurements and histologic outcomes are needed to provide more precise risk estimates and assess potential interactions.

3. MARCO TEÓRICO

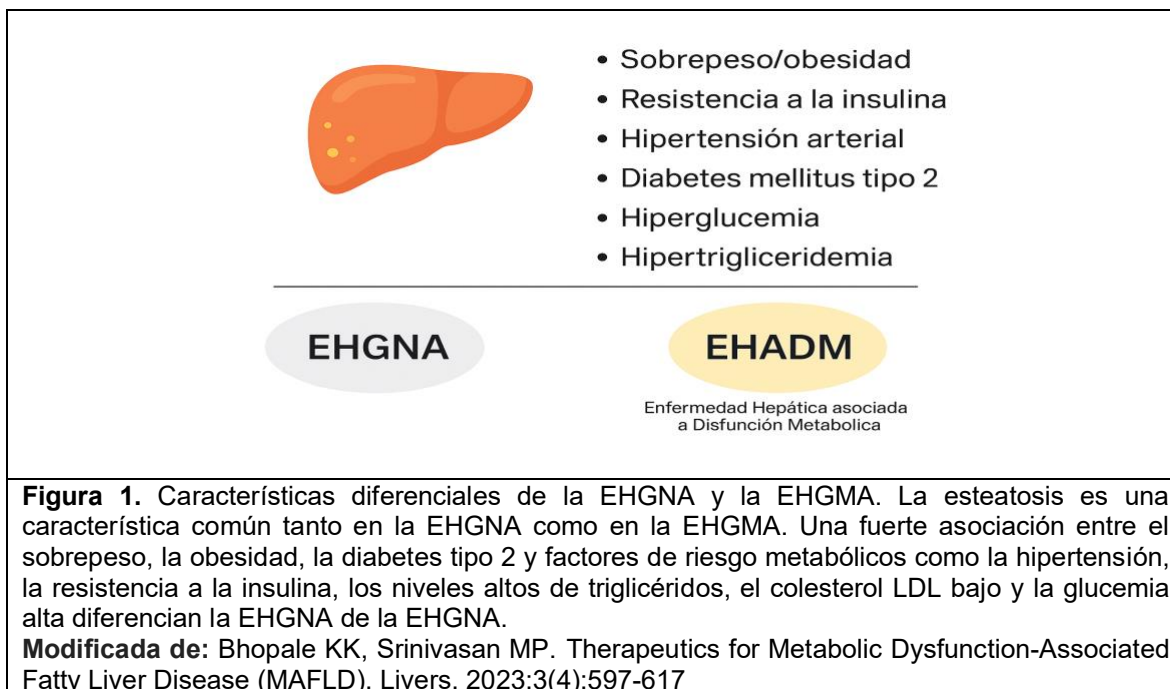
3.1. Definición

La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) es definida como la presencia de acumulación hepática de triglicéridos en los hepatocitos como consecuencia de un desequilibrio entre su síntesis y su secreción al torrente sanguíneo en la ausencia de ingesta de alcohol, infección viral, o alguna otra causa específica de enfermedad hepática. Representa un gran espectro que va desde una simple infiltración grasa hepática [esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico (HGNA)], hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pudiendo progresar a fibrosis y cirrosis, que puede conducir a falla hepática o carcinoma hepatocelular (1).

La EHGNA, actualmente también conocida como Enfermedad Hepática Asociada a Disfunción Metabólica (EHADM o MAFLD, por sus siglas en inglés), ha sido redefinida recientemente para enfatizar su estrecha asociación con factores metabólicos como la obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes tipo 2. Esta redefinición busca mejorar la identificación de pacientes con riesgo clínicamente relevante de progresión hepática. La EHGNA/MAFLD se considera ahora la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo, y se estima que afecta a más de 1 de cada 4 adultos a nivel global. Además, estudios recientes han resaltado que la EHGNA/MAFLD es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, que continúa siendo la principal causa de muerte en estos pacientes, incluso por encima de las complicaciones hepáticas.(2, 3)

La EHGNA también se ha asociado con diversas formas de dislipidemias, fundamentalmente con la hipertrigliceridemia. Asimismo, la EHGNA está estrechamente asociada con la obesidad y la resistencia a la insulina, cuya prevalencia ha crecido de manera paralela al notable aumento global de la obesidad y la diabetes mellitus. Lo cual sugiere que la EHGNA representa la manifestación hepática del síndrome metabólico (Figura 1) (1, 4, 5).

La EHGNA es una importante amenaza para la salud pública. Afecta al menos al 30% de la población general y está presente en más del 60% de los sujetos obesos. Los pacientes con un diagnóstico de EHGNA han demostrado presentar mayor riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares, y mortalidad global. La cirrosis debida a EHGNA es ahora la tercera causa más común de trasplante de hígado en Estados Unidos de América (1).



3.2. Epidemiología

A nivel mundial se asume que la prevalencia de EHGNA en la población en general va del 6% al 33% con una media del 20% (6).

En Europa, como en el Reino Unido, la EHGNA ha llegado a ser la causa más comúnmente diagnosticada de enfermedad hepática crónica. De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de los Estados Unidos (NHANES, por sus siglas en inglés), la proporción de EHGNA entre las enfermedades hepáticas crónicas aumentó de 47% a 75% entre 1988 y 2008. La razón de este incremento es probablemente debida a un incremento en los factores de riesgo metabólicos. En el mismo período, se observó un incremento considerable en la prevalencia de las cinco condiciones asociadas al síndrome metabólico: la obesidad pasó de 21% a 33%, la obesidad visceral de 35% a 51%, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) de 5.6% a 9.1%, la resistencia a la insulina de 23% a 35% y la hipertensión arterial de 22% a 34%. En pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA), la prevalencia de la obesidad es entre 30% y 100%, la de diabetes mellitus tipo 2 es de 10% a 75% (6).

En Europa, la prevalencia de EHGNA en la población se estima en 20% a 30%. En Australia se reporta una prevalencia del 12.8% en adolescentes, siendo mayor en mujeres (16.3%)

que en hombres (10.1%). En los Países Bajos existe una prevalencia del 35% en personas mayores (6).

Según el informe más reciente de la European Association for the Study of the Liver (EASL, 2023), la prevalencia global de la EHGNA se ha estimado en un 32,4%, con cifras que alcanzan hasta un 80% en personas con obesidad y hasta un 70% en personas que viven con diabetes tipo 2. En América Latina, la prevalencia media se sitúa en 31%, aunque se reconoce una importante variabilidad regional.(7)

En nuestro país, en el año 2017, la proporción de muertes reportadas por cirrosis hepática secundaria a esteatohepatitis no alcohólica en personas de 50 a 69 años de edad fue de 1,69% (8).

En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2022) sugieren que al menos el 26% de la población adulta presenta hallazgos compatibles con hígado graso por ultrasonido, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Este aumento se relaciona directamente con la alta prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en la población mexicana. La EHGNA continúa siendo una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, y su progresión a esteatohepatitis, fibrosis avanzada o carcinoma hepatocelular representa una amenaza creciente para los sistemas de salud pública, especialmente en regiones con alta carga de enfermedades metabólicas como México.(9)

En la población de la Ciudad de México se han observado diversas prevalencias que van de 22.8% a 82.9% de los pacientes con EHGNA (10). En nuestro estado de Morelos, la proporción de muertes reportadas en el año 2017 por cirrosis hepática secundaria a esteatohepatitis no alcohólica en personas de 50 a 69 años de edad fue de 1.94 %, siendo 0.25 puntos porcentuales mayor que lo reportado a nivel nacional (8).

Dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, asociada a la falta de sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas, la prevalencia de EHGNA varía de 2.8% hasta 25% en la población general. Esta prevalencia se eleva de forma notable en los grupos considerados de alto riesgo, llegando a cifras entre 70% y 86% en personas con obesidad y/o diabetes. (11).

3.3. Principales Condiciones Asociadas a EHGNA

3.3.1. Resistencia a la insulina

Estudios epidemiológicos muestran claramente alta prevalencia de EHGNA en condiciones asociadas a resistencia a la insulina, tales como la obesidad, DMT2 y síndrome metabólico (12).

Se cree que la resistencia a la insulina representa un factor patogénico común fundamental de EHGNA y de estos trastornos metabólicos. De hecho, la EHGNA está fuertemente asociada a la resistencia a la insulina y no solo a su nivel hepático, sino también al nivel del tejido muscular y adiposo. Estudios sobre EHGNA han mostrado un deterioro de la capacidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa endógena, lo que indica la presencia de resistencia a la insulina hepática, y una reducción aproximadamente del 50% en la eliminación de glucosa, una medida de la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo. Además, los pacientes con EHGNA muestran inhibición mediada por la insulina de la lipólisis que resulta en un incremento del flujo de ácidos grasos libres al hígado y en una inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Este mecanismo refleja la disminución en el consumo y uso de la glucosa como una fuente de energía. La resistencia a la insulina incrementa el flujo de ácidos grasos libres de los adipocitos al hígado por la capacidad reducida de la insulina en inhibir la lipólisis (12).

El hígado juega un papel clave en la regulación del metabolismo de lípidos y glucosa. Desarreglos en estos caminos metabólicos son característicos de la EHGNA y la DMT2. En la DMT2, la hiperglicemia rápida resulta de la producción hepática de glucosa, debida a la resistencia a la insulina, y de la hiperglicemia postprandial causada al reducir su consumo en el músculo esquelético. La hiperglicemia postprandial y rápida es en parte vinculada a la cantidad de esteatosis hepática (Figura 2) (12).

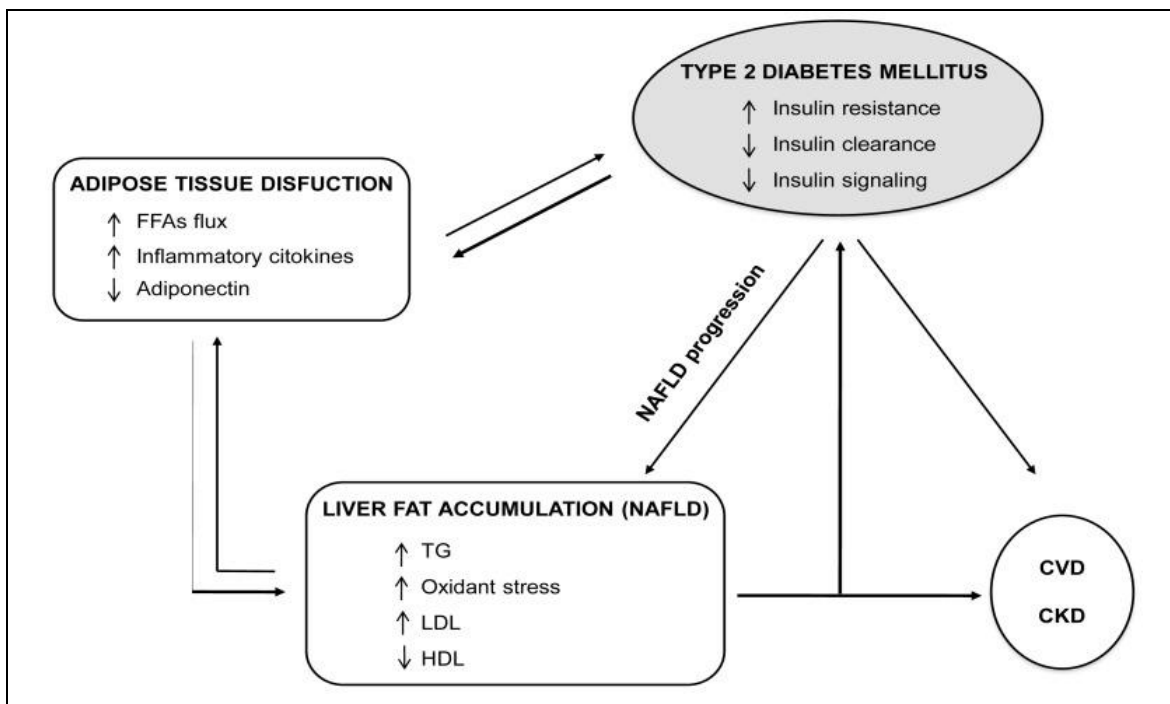


Figura 2. El vínculo patogenético entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), la diabetes, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC). El tejido adiposo visceral libera citocinas inflamatorias que inducen daño hepático. A su vez, el hígado graso no solo es un objetivo de estas citocinas, sino también una fuente de varios factores proinflamatorios, proaterogénicos y nefrotóxicos que pueden desempeñar un papel en el desarrollo y progresión tanto de la enfermedad cardiovascular (ECV) como de la enfermedad renal crónica (ERC). Además, la EHGNA promueve el desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2) y aumenta el riesgo cardiovascular al contribuir a la resistencia a la insulina hepática/sistémica y a la dislipidemia aterogénica. Asimismo, la EHGNA puede contribuir a la patogenia de la DM2 mediante la liberación de algunas proteínas secretadas por el hígado con propiedades diabetogénicas, como la fetuina-A, el factor de crecimiento de fibroblastos-21 y la proteína de unión al retinol-4. Por otro lado, la DM2 favorece la progresión de la EHGNA.

Fuente: Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):22933-66.

3.3.2. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) más frecuente del mundo (13, 14). El incremento en la prevalencia de diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones representa un problema de salud pública global y de impacto financiero para las instituciones de salud (15). De acuerdo con el Atlas 2023 de la Federación Internacional de Diabetes (FID), la prevalencia global de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ha alcanzado los 589 millones de adultos, y se espera que esta cifra aumente a 853 millones para el año 2050.(16)

En el país, el 9.2 % de la población adulta ha recibido un diagnóstico médico de diabetes, cifra que muestra un aumento considerable respecto a lo observado en la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA) (5.8 %) y en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) (7 %) (17). En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 se registró un aumento notable en la proporción de personas adultas que reportaron haber sido diagnosticadas con diabetes, especialmente en el grupo de 50 a 59 años, con cifras similares entre mujeres (19.4 %) y hombres (19.1 %). En los grupos de 60 a 69 años la prevalencia fue ligeramente mayor en mujeres (26.3 %) que en hombres (24.1 %), diferencia que se hizo más evidente en el grupo de 70 a 79 años (27.4 % y 21.5 %, respectivamente) (17). Al comparar los resultados de la ENSANUT 2012 con los de la ENSANUT MC 2016, se identificó que el incremento más notable en la prevalencia de diabetes ocurrió en los hombres de 60 a 69 años, con un aumento de 3 puntos porcentuales, y en las mujeres de 60 años o más, con un incremento de 5 puntos porcentuales (18). La ENSANUT 2022 reportó una prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes en adultos del 10.3%, siendo más alta en mujeres que en hombres, y con un claro incremento en la población mayor de 60 años.(9)

La EHGNA es un determinante mayor en el desarrollo de DMT2 en individuos con predisposición. Sin embargo, una vez que la DMT2 está establecida, contribuye no solo a la esteatogenesis, sino también al daño hepático progresivo lo que incluye a la EHNA, fibrosis, cirrosis y posibilidad de carcinoma hepático (12).

Los pacientes diabéticos tienen aproximadamente 80% más de EHGNA comparado con los pacientes no diabéticos. Recientemente la EHGNA, se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para el desarrollo futuro de DMT2. En adición, el desarrollo de la diabetes esta potencialmente asociado con la progresión del EHGNA (12).

La coexistencia de DMT2 y EHGNA es cada vez más frecuente. Estudios recientes destacan que más del 70% de las personas con DMT2 presentan manifestaciones de hígado graso no alcohólico, y la presencia de EHGNA se ha reconocido como un predictor de complicaciones microvasculares y macrovasculares en estos pacientes. Asimismo, múltiples estudios han identificado que la EHGNA no solo es una consecuencia de la resistencia a la insulina asociada a la diabetes, sino que también puede preceder al desarrollo de DMT2, apoyando su papel como factor de riesgo independiente.(9, 19)

3.3.3. Dislipidemia

En los últimos años, el vínculo entre dislipidemia y enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) ha sido reafirmado por diversos estudios. La dislipidemia se presenta en hasta el 70% de los pacientes con EHGNA, siendo más frecuente la hipertrigliceridemia y las concentraciones elevadas de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) (20).

Adicionalmente, las guías de la American Heart Association (2023) recomiendan una vigilancia estrecha de los perfiles lipídicos en pacientes con EHGNA, dado el mayor riesgo cardiovascular asociado a la combinación de hígado graso, resistencia a la insulina y dislipidemia aterogénica (21).

La dislipidemia se define como un grupo de trastornos caracterizados por modificaciones en las concentraciones de lípidos en sangre, que alcanzan niveles que pueden comprometer la salud. Incluye condiciones clínicas en las que se presentan valores fuera de rango de colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (C-HDL), colesterol de baja densidad (C-LDL) y/o triglicéridos (TG) (22).

Las dislipidemias pueden obedecer a causas genéticas o primarias, o a causas secundarias. En las siguientes tablas 1 y 2 se muestra la clasificación de los niveles séricos de lípidos y clasificación diagnóstica de las dislipidemias (23).

Tabla 1. Clasificación niveles séricos de lípidos				
	Recomendable	Limitrofe	Alto riesgo	Muy alto riesgo
CT	<200	200-239	>240	-----
C-LDL	<130	130-159	>160	>190
TG	<150	150-200	>200	>1000
C-HDL	>35	-----	<35	-----
CT: Colesterol; C-LDL: Lipoproteínas de baja densidad; TG: Triglicéridos; C-HDL: Lipoproteínas de alta densidad.				
Fuente: NOM-037-SSA2-2002 NOM. "Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias". 2002.				

Tabla 2. Clasificación diagnóstica de las dislipidemias			
	CT	TG	C-LDL
Hipercolesterolemia	> 200 mg/dL	< 200 mg/dL	≥ 130 mg/dL
Hipercolesterolemia leve	200-239 mg/dL	-----	-----
Hipercolesterolemia moderada	240-300 mg/dL	-----	-----
Hipercolesterolemia severa	> 300 mg/dL	-----	-----
Hipertrigliceridemia	< 200 mg/dL	> 200 mg/dL	< 130 mg/dL
Dislipidemia mixta o combinada	> 200 mg/dL	> 200 mg/dL	> 130 mg/dL

Fuente: NOM-037-SSA2-2002 NOM. “Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias”. 2002.

En la ENSANUT 2006 se reportó una prevalencia total de hipercolesterolemia del 26.5 %, siendo de 28.8 % en mujeres y de 22.7 % en hombres (24). La ENSANUT 2012 indicó que el 49.9 % de la población manifestó haberse realizado una prueba para medir el colesterol, con una mayor proporción en mujeres (52.7 %) que en hombres (46.9 %). Entre quienes se realizaron la prueba, el 37.0 % reportó resultados normales y el 13 % resultados elevados (17). Por otra parte, la ENSANUT MC 2016 señala que el 44.5% de los adultos encuestados se ha realizado la medición de colesterol en sangre, y de ese grupo, el 28% cuenta con un diagnóstico médico previo de hipercolesterolemia (18).

En Morelos, se registró que el 7% de las personas adultas de 20 años o más tenía antecedente médico de colesterol elevado, porcentaje que aumentó a 12.3% entre los adultos de 60 años o más (25). Según la ENSANUT 2022, cerca del 33.5% de los adultos mexicanos refirieron haberse medido el colesterol al menos una vez, y de estos, el 16% reportaron un diagnóstico médico previo de hipercolesterolemia. Las alteraciones en los perfiles lipídicos siguen siendo más comunes en mujeres y en personas mayores de 50 años.(9) En pacientes con dislipidemia la prevalencia de EHGNA ha sido del 50% (6).

3.3.4. Sobrepeso y obesidad

La obesidad y el sobrepeso son graves problemas mundiales; la Organización Mundial de la Salud (OMS) los define como una “acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2)”. Un IMC igual o superior a 25 kg/m^2 indica la presencia de sobrepeso, mientras que valores iguales o superiores a 30 kg/m^2 se consideran diagnósticos de obesidad (26).

El Panel de Tratamiento en Adultos III (ATP III) estableció que la obesidad central se identifica cuando el perímetro de cintura excede los 102 cm en hombres y los 88 cm en mujeres (27).

La obesidad continúa siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la EHGNA. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 más de 1,000 millones de personas vivían con obesidad en el mundo, incluidos 650 millones de

adultos (26). En México, la ENSANUT 2022 reportó que el 75.2% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad (9).

En sujetos obesos la EHGNA aparece como HGNA en 72 a 93% de estos y cuya prevalencia de EHNA es de 12 a 25%, encontrando un hallazgo incidental de cirrosis hasta en 2% (28); por lo que la obesidad es un factor de riesgo conocido para EHGNA; un IMC alto y la obesidad visceral incrementan el riesgo, incrementando la prevalencia de EHGNA hasta del 90% (6, 28).

Estudios recientes han demostrado que el exceso de grasa visceral se correlaciona más fuertemente con la severidad de la EHGNA que el índice de masa corporal (IMC) solo. El tejido adiposo visceral tiene una mayor actividad lipolítica, liberando más ácidos grasos libres que son absorbidos por el hígado y promueven la esteatosis. Asimismo, la obesidad se ha vinculado con una mayor incidencia de progresión hacia esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis avanzada y carcinoma hepatocelular.(29)

3.4. Fisiopatología

La EHGNA es el resultado del aumento de la afluencia de lípidos al hígado o la disminución de la eliminación de lípidos. Las principales fuentes de ácidos grasos (AG) son los ácidos grasos libres plasmáticos (AGL), los de la lipogénesis de novo y los de la dieta. El hígado descarta la grasa por oxidación o exportándola como lipoproteína de muy baja densidad (LMBD). Alternativamente, los hepatocitos pueden derivar el exceso de lípidos a la síntesis de triglicéridos y al almacenamiento en gotas de lípidos (30). La acumulación de triglicéridos en el hígado da origen a la esteatosis hepática. Cuando aumenta el suministro de ácidos grasos libres (AGL) hacia este órgano, estos se unen como ligandos al factor de transcripción PPAR- α , lo que incrementa la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y desencadena procesos de peroxidación lipídica y estrés oxidativo. Algunos productos intermedios de dicha peroxidación, como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal, actúan como agentes quimiotácticos para neutrófilos, estimulan las células estrelladas hepáticas y favorecen la liberación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), lo que genera inflamación (EHNA) y fibrosis (31).

La resistencia a la insulina es un factor central en el desarrollo de la EHGNA y se describe como la disminución de la capacidad de la insulina para desempeñar adecuadamente sus funciones biológicas en tejidos esenciales como el músculo esquelético, el hígado y el tejido

```

graph TD
    A[Obesidad  
Diabetes  
Hiperlipidemia] --> B[Resistencia  
a la Insulina]
    B --> C[Acumulación de ácidos grasos intrahepáticos]
    C --> D[Esteatosis]
    C --> E[Alteración mitocondrial]
    E --> F[Disfunción de la homeostasis  
ATP]
    E --> G["> B peroxisoma y  $\alpha$ -microsomal oxidación"]
    G --> H[Radicales libres de  
oxígeno]
    H --> I[Ligando FAS]
    H --> J[Peroxidación  
lipídica]
    H --> K[Liberación de  
citoquinas]
    J --> L[Esteatohepatitis no alcohólica]
    L --> M["Malondialdeído  
4-hidroxinonenal"]
    M --> N[Esteatohepatitis no alcohólica]
    K --> O["TNF- $\alpha$   
TGF- $\beta$   
IL-8, IL-10"]
    O --> N
    I --> N
    P[Mutaciones  
PPAR] --> N
    Q[Leptina] --> N
    R[Endotoxinas  
bacterianas] --> N
    S[Acumulación  
de hierro] --> N
    T[Factores  
genéticos] --> N
    N --> U[Esteatohepatitis no alcohólica]
  
```

26

Estudios genómicos han identificado variantes en genes como PNPLA3, TM6SF2 y MBOAT7 que se asocian con mayor susceptibilidad a EHNA, progresión de fibrosis y mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (33).

Por otro lado, se ha observado que la disbiosis intestinal contribuye a la translocación de endotoxinas y a la activación de vías inflamatorias hepáticas, favoreciendo la progresión de la enfermedad. Además, la inflamación crónica de bajo grado, impulsada por citoquinas como TNF- α e IL-6, continúa siendo una de las principales vías implicadas en el daño hepático progresivo (34).

3.5. Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico de la EHGNA han evolucionado en los últimos años con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad, así como reducir la necesidad de biopsias hepáticas. Las guías actuales recomiendan un enfoque escalonado, comenzando con pruebas no invasivas y reservando la biopsia para casos con incertidumbre diagnóstica o cuando se requiere evaluación histológica para toma de decisiones terapéuticas.(7)

Existen diversas estrategias para la identificación de la EHGNA, algunas requieren el uso de equipos imagenológicos, y otras de la interpretación de pruebas de laboratorio.

3.5.1. Pruebas de laboratorio

Aminotransaminasas. Las concentraciones séricas de aminotransferasas extremadamente altas (entre 500 y 20,000 U/L) son características de casos de hepatitis viral aguda, daño hepático tóxico o inducido por fármacos, así como de lesiones isquémicas del hígado secundarias a colapso o insuficiencia circulatoria. De igual forma, pueden presentarse aumentos moderados de las enzimas hepáticas (entre 120 y 500 U/L) en casos de hepatitis crónica y en alrededor de la mitad de los pacientes con hepatitis viral, hepatitis inducida por fármacos, hepatitis autoinmune o enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol. En contraste, afecciones como la cirrosis, el hígado graso no alcohólico (HGNA), la enfermedad hepática colestásica, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y las neoplasias hepáticas presentan aumentos leves de las aminotransferasas, generalmente inferiores a 120 U/L. En la EHGNA la elevación de las aminotransferasas es de 2 a 3 veces el límite alto, tomando como parámetros normales para la aspartato aminotransferasa (AST) de 8 a 48 unidades por litro (U/L), y para la alanino aminotransferasa (ALT) de 7 a 55 U/L

(32, 35). La elevación de ALT presenta una sensibilidad del 45% y una especificidad del 85% para identificar casos de EHNA (36). La relación entre las enzimas AST y ALT en suero puede ser útil para el diagnóstico, ya que en numerosos casos de lesión hepática aguda esta relación es menor de 1, situación que también se observa en aproximadamente entre el 65 y el 90 % de los pacientes con HGNA o EHNA. En cambio, en la hepatitis de origen alcohólico, dicha relación suele alcanzar un valor cercano a 2. El diagnóstico de la EHNA se establece principalmente mediante estudios paraclínicos, en los que se detecta una elevación persistente de las enzimas hepáticas, especialmente de ALT y AST. (32, 35).

3.5.2. Diagnóstico por Imagen

Técnicas de imagen avanzadas como la elastografía transitoria (FibroScan®) y la resonancia magnética con elastografía hepática permiten cuantificar la rigidez hepática y la cantidad de grasa en el hígado con alta precisión, siendo útiles para seguimiento clínico y evaluación de respuesta terapéutica.(37)

3.5.2.1. Ultrasonido hepático

El ultrasonido es el estudio preferido para identificar la EHNA en la práctica clínica, ya que ofrece un costo accesible, se encuentra ampliamente disponible y presenta niveles de sensibilidad y especificidad que varían entre 60-94% y 66-97%, respectivamente. Sin embargo, estos valores disminuyen en presencia de obesidad mórbida, alcanzando sensibilidades y especificidades de alrededor del 50 % y 75 %. La precisión del ultrasonido para identificar casos leves de hígado graso también se reduce, con un valor predictivo positivo máximo cercano al 67 %.

Existen diferentes grados de EHNA por ultrasonido, que van del grado 1 al 3. Ecográficamente, hallamos aumento en la ecogenicidad del parénquima hepático, produciendo atenuación al paso del sonido; puede ser de tipo focal o difuso; generalmente se presenta de tipo difuso. Para el tipo difuso se han descrito 3 grados:

- Grado I leve: manteniendo el hígado en tamaño normal, se pueden precisar bien los bordes y se permite la visualización de los vasos del trayecto portal, apreciando un leve aumento de ecogenicidad del parénquima.

- Grado II moderado: puede hallarse un poco incrementado de tamaño; hay mayor dificultad en la identificación del diafragma y de los vasos porta; se incrementa más la ecogenicidad del parénquima.
- Grado III severo: aumento del tamaño del hígado, dificultad para visualizar el diafragma, la trama vascular y las zonas profundas debido a un incremento significativo de la ecogenicidad del parénquima. La corteza renal suele observarse de menor ecogenicidad que el tejido hepático (38).

En su forma focal aparecen áreas de mayor ecogenicidad comparadas con el resto del parénquima, principalmente en el lóbulo derecho, las cuales pueden adoptar un aspecto de bandas o ser redondeadas y aunque muestra una distribución geográfica no causan efecto de masa ya que no comprimen estructuras vasculares, permitiendo ser atravesadas por algunos vasos y sin producir alteración de los bordes de la glándula (38).

3.5.3. Biomarcadores

La predicción no invasiva de la fibrosis hepática se ha convertido en un área relevante de investigación, al ofrecer una alternativa diagnóstica menos agresiva. Diversos marcadores bioquímicos han mostrado utilidad para identificar casos de fibrosis avanzada y cirrosis (35).

Los biomarcadores representan una opción diagnóstica atractiva y costo-efectiva tanto para el paciente como para el personal médico. Al ser métodos no invasivos, prácticamente no generan complicaciones, presentan un riesgo mínimo de error en el muestreo y permiten realizar mediciones de manera repetida. Esta característica posibilita un seguimiento dinámico de la enfermedad, ya que las evaluaciones pueden efectuarse sin comprometer la integridad del hígado —a diferencia de la biopsia—, lo que facilita monitorear la evolución o mejoría del daño hepático, ya sea como parte del curso natural de la enfermedad o en respuesta a un tratamiento específico. (39).

Estos biomarcadores ocupan un método de cálculo de varios exámenes en un solo procedimiento, proporcionando un resultado en una sola hoja según los factores de riesgo, lo que permite detección temprana de la fibrosis hepática y su empeoramiento de los factores asociados, es esencial para prevenir la aparición de cirrosis y, por lo tanto, sus complicaciones (hemorragia e insuficiencia hepática, y el desarrollo de cáncer hepático(40, 41).

Estos biomarcadores son un análisis de sangre no invasivo que combina los resultados cuantitativos de marcadores bioquímicos séricos como, por ejemplo: α 2-macroglobulina, haptoglobina, γ -glutamyl-transpeptidasa [GGT], bilirrubina total, ApoA1 y ALT, con la edad y el género del paciente en un algoritmo de inteligencia artificial (40, 41). Proporciona una estimación numérica cuantitativa del perfil de hígado graso, correspondiente a un sistema de puntuación bien establecido de las etapas o de los grados del daño hepático (40-42).

Se ha incorporado el uso del índice FIB-4, el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el ELF test (Enhanced Liver Fibrosis) como herramientas validadas para estratificar el riesgo de fibrosis significativa. Estos marcadores han demostrado ser útiles para excluir fibrosis avanzada en un primer nivel de atención. La CK-18 (citoqueratina-18): que tiene que ver con la apoptosis hepatocelular, es un marcador en investigación (43).

3.5.4. Biopsia hepática

El diagnóstico clínico y la evaluación de la gravedad de la enfermedad solo pueden confirmarse mediante una biopsia hepática, considerada el estándar de oro. Este procedimiento representa la herramienta diagnóstica más precisa, ya que permite determinar el grado de daño hepático y ofrecer información pronóstica, especialmente respecto a la intensidad de la actividad necroinflamatoria. La confirmación diagnóstica se basa en los hallazgos histológicos, los cuales incluyen esteatosis macrovesicular de distribución difusa, inflamación lobulillar o parenquimatosa de tipo mixto —crónica y con infiltrado de polimorfonucleares—, con o sin áreas de necrosis focal. También pueden observarse fibrosis perisinusoidal y perivenular en distintos grados, degeneración vesicular, así como cuerpos hialinos de Mallory y granulomas lipídicos. La combinación de esteatosis macrovesicular con cambios vacuolares en los hepatocitos y/o con fibrosis perisinusoidal constituye el patrón histológico típico de la esteatohepatitis. No obstante, la biopsia hepática tiene limitaciones importantes: existe posibilidad de error por muestreo, es un procedimiento invasivo y costoso, presenta variabilidad entre y dentro de los laboratorios, y conlleva riesgos como dolor en 20–30% de los pacientes, complicaciones graves en 0.3% —principalmente hemorragias que pueden requerir cirugía— y una mortalidad asociada al procedimiento estimada entre 0.03 y 0.1% (35).

Los cortes histológicos obtenidos mediante biopsia hepática permiten clasificar la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) en tres etapas: grado 1 o esteatosis simple, grado 2 o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y grado 3, que corresponde a

EHNA con fibrosis (44). Sin embargo, la biopsia hepática presenta ciertas limitaciones, como la posibilidad de errores en el muestreo, su carácter invasivo y elevado costo, además de la variabilidad inter e intralaboratorio. También conlleva riesgos de complicaciones, entre ellas dolor en el 20 a 30 % de los pacientes, complicaciones graves en el 0.3 % — principalmente hemorragias que pueden requerir cirugía— y una mortalidad estimada entre 0.03 y 0.1 % relacionada con el procedimiento (35, 44).

La Tabla 3 resume los principales métodos empleados para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), agrupados según su naturaleza y utilidad. Las pruebas de laboratorio permiten orientar hacia daño hepático mediante la determinación de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, GGT, perfil lipídico y parámetros glucémicos, contribuyendo además a descartar otras etiologías y valorar el riesgo metabólico. Los estudios de gabinete, como el ultrasonido abdominal, la elastografía transitoria y la resonancia magnética, son herramientas fundamentales para detectar y cuantificar la esteatosis y la fibrosis hepática, reservándose la biopsia hepática para casos seleccionados por su carácter invasivo. Por su parte, los biomarcadores no invasivos e índices compuestos (NFS, FIB-4, HOMA-IR, CK-18) facilitan la estratificación del grado de fibrosis y la progresión de la enfermedad, mientras que el estudio histológico continúa siendo el estándar de oro para diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica, así como para evaluar el grado de inflamación y daño estructural hepático.

Categoría	Estudios / Biomarcadores	Utilidad principal
Laboratorio	- Pruebas de función hepática: ALT, AST (ligera y elevadas, AST/ALT < 1). - Fosfatasa alcalina, GGT (pueden estar elevadas). - Perfil lipídico: ↑ triglicéridos, ↓ HDL. - Glucosa en ayuno, HbA1c (descartar resistencia a la insulina / DM2).	Orienta a daño hepático, descarta otras etiologías y evalúa riesgo metabólico.
Gabinete (imagenología)	- Ultrasonido abdominal: método inicial, detecta esteatosis > 20–30%. - Elastografía transitoria (FibroScan®): cuantifica esteatosis (CAP) y fibrosis (kPa). - Resonancia magnética (MRI-PDFF): más sensible para cuantificar grasa hepática. - Biopsia hepática: estándar de oro, reservada para casos seleccionados.	Detecta y cuantifica la esteatosis y fibrosis.
Biomarcadores no invasivos (índices)	- NAFLD Fibrosis Score (NFS): edad, IMC, glucosa, AST/ALT, plaquetas, albúmina. - FIB-4 Index: edad, AST,	Estratificación de fibrosis y progresión de la enfermedad.

	ALT, plaquetas. - HOMA-IR : resistencia a la insulina. - CK-18 (citoqueratina-18) : apoptosis hepatocelular, marcador en investigación.	
Histología	-Biopsia hepática	Estándar de oro para distinguir entre esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica, así como evaluar el grado de inflamación y fibrosis hepática.
Tabla 3. Diagnóstico por laboratorio, gabinete, biomarcadores e histología. Fuente: Elaboración propia		

3.6. Tratamiento

El tratamiento óptimo para la EHGNA podría reducir la mortalidad, las comorbilidades metabólicas y el riesgo de eventos cardiovasculares. Para limitar las complicaciones en el hígado, estos agentes podrían dirigir su objetivo a uno de varios caminos en el complejo proceso de daño hepático en pacientes con EHGNA. Es probable que estos involucren agentes que modifiquen el perfil metabólico porque la acumulación de grasa y hepática y daño hepático son asociados con resistencia a la insulina. También se ha estudiado el papel de la pérdida de peso, sensibilización a la insulina, metabolismo lipídico, estrés oxidativo, fibrosis, inflamación y la microbiota intestinal en el desarrollo y el tratamiento de la EHGNA (45). Un componente para la prevención y tratamiento de la EHGNA incluye modificaciones en el estilo de vida que cambian el estatus de energía neta. En efecto, tanto a corto como a largo plazo, la restricción calórica, así como el ejercicio aeróbico y el incremento de la actividad física, ha mostrado mejoría en la EHGNA en modelos animales y en humanos (46).

3.6.1. Tratamiento No Farmacológico

En 2024, las estrategias terapéuticas para la EHGNA continúan priorizando los cambios en el estilo de vida como pilar del tratamiento, complementados con nuevas opciones farmacológicas emergentes. La pérdida de peso sostenida de al menos el 7-10% ha demostrado mejorar la esteatosis, la inflamación y, en algunos casos, revertir la fibrosis. (47, 48)

Los pacientes con EHGNA tienen una ingesta calórica diaria muy alta y son más sedentarios que los que no la presentan. Estos malos hábitos están asociados con la obesidad y el síndrome metabólico, los cuales son altamente prevalentes con esta patología. Así, la terapia en los estilos de vida con dieta e incremento de la actividad física es el primer paso para el tratamiento de la EHGNA (45).

3.6.1.1. Dieta

En la alimentación se aconseja reducir la ingesta de grasas, reemplazando las grasas saturadas —presentes en la carne, la piel del pollo y otras aves, la mantequilla, la manteca de cerdo, las grasas vegetales sólidas y los productos lácteos enteros— y las grasas trans —que se encuentran en alimentos elaborados con aceites hidrogenados o parcialmente hidrogenados, como galletas, botanas empaquetadas, pasteles comerciales y frituras— por grasas más saludables. Estas incluyen las monoinsaturadas, presentes en aceites como el de oliva, maní y canola, y las poliinsaturadas, que se hallan en mayor proporción en ciertos frutos secos, en los aceites de maíz, soya y cártamo, así como en el pescado, fuente de ácidos grasos omega-3, un tipo de grasa poliinsaturada beneficiosa.

Del mismo modo, se recomienda priorizar alimentos con índice glucémico bajo, como la mayoría de las verduras, los granos integrales y algunas frutas, ya que tienen un menor impacto en los niveles de glucosa en sangre que los alimentos de alto índice glucémico, como el pan y el arroz blancos o las papas. Es importante evitar el consumo de productos con alto contenido de azúcares simples, en especial la fructosa, presente en refrescos, bebidas deportivas, jugos industrializados y té endulzados. Finalmente, debe limitarse el consumo de alcohol, ya que su exceso puede ocasionar daño hepático. Se considera consumo excesivo beber más de cuatro tragos al día o más de 14 por semana en hombres, y más de tres tragos al día o más de siete por semana en mujeres (49).

3.6.1.2. Actividad física

La realización de ejercicio físico de intensidad moderada, como caminar entre 30 y 45 minutos al día a un ritmo constante, contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa, además de disminuir la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) con apolipoproteína B y prevenir la acumulación de grasa en el hígado. Estos efectos se atribuyen probablemente a la estimulación de la oxidación de lípidos y a la inhibición de su síntesis hepática mediante la activación de la vía AMPK (50).

La Organización Mundial de la Salud hace recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud en personas con enfermedades crónicas no transmisibles y por grupos de edad en donde:

Las personas adultas entre 18 y 64 años deberían realizar al menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o un mínimo de 75 minutos de ejercicio aeróbico vigoroso, pudiendo también combinar ambas modalidades de manera equivalente. Estas actividades deben efectuarse en sesiones de al menos 10 minutos de duración. Para alcanzar beneficios mayores sobre la salud, se recomienda incrementar la actividad hasta 300 minutos semanales de ejercicio aeróbico moderado o 150 minutos de ejercicio vigoroso, o bien una combinación proporcional de ambos. Además, se sugiere incorporar ejercicios de fortalecimiento que involucren los principales grupos musculares al menos dos veces por semana (51).

Las personas adultas mayores deberían realizar al menos 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o bien un mínimo de 75 minutos por semana de ejercicio aeróbico intenso, pudiendo optar también por una combinación equivalente de ambas intensidades. Las sesiones de ejercicio deben tener una duración mínima de 10 minutos. Para obtener beneficios adicionales, se recomienda incrementar la actividad hasta 300 minutos semanales de ejercicio aeróbico moderado, 150 minutos de actividad intensa o una combinación proporcional de ambas. Aquellos adultos mayores con limitaciones en la movilidad deberían realizar, al menos tres veces por semana, ejercicios enfocados en mejorar el equilibrio y prevenir caídas. Asimismo, se aconseja incluir actividades de fortalecimiento de los principales grupos musculares dos o más veces por semana. En los casos en que el estado de salud no permita cumplir con estas recomendaciones, se sugiere mantenerse físicamente activos dentro de las posibilidades individuales y de acuerdo con las condiciones de salud (51).

3.6.2. Tratamiento Farmacológico

3.6.2.1. Metformina

La metformina continúa siendo ampliamente utilizada como tratamiento de primera línea en pacientes con diabetes tipo 2 y ha sido investigada extensamente por su posible beneficio en personas que viven con EHGNA. Aunque no está aprobada específicamente para esta

indicación, evidencia reciente sugiere que podría tener un rol terapéutico complementario.(52)

Estudios recientes, como el metaanálisis de Huang Y et al. (2022), han mostrado que la metformina puede mejorar moderadamente los niveles de ALT y AST, reducir el índice de masa corporal y mejorar la sensibilidad a la insulina, aunque su impacto directo en la histología hepática es limitado. Asimismo, investigaciones en modelos animales y humanos han confirmado que la activación de AMPK inducida por metformina reduce la lipogénesis hepática, favorece la oxidación de ácidos grasos y atenúa el estrés oxidativo.(53)

No obstante, las guías actuales de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2023) y la European Association for the Study of the Liver (EASL, 2023) no recomiendan su uso rutinario como tratamiento específico para la EHGNA, salvo que se trate de pacientes con DMT2, donde sus efectos metabólicos pueden ser beneficiosos (3, 43).

La metformina es un potente sensibilizador de insulina, y como tal, tiene el potencial de mitigar el daño cardiovascular causado por la resistencia a la insulina. Varios estudios clínicos han mostrado mejoría significativa en la resistencia a la insulina y función hepática así como cambios histológicos positivos en pacientes tratados con metformina. Recientemente se publicaron datos que indican que el tratamiento con metformina es asociado con un incremento en la adiponectina sérica, la cual juega un papel importante en la sensibilidad de la insulina, inflamación, metabolismo lipídico y aterogénesis (54).

Estudios en humanos han mostrado que el uso de la metformina ayuda a reducir los niveles en la circulación de Alanina Aminotransferasa Sérica (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST) en individuos con EHGNA, así como leve mejoría en la histología, aunque algunos refieren que estas reducciones pueden ser debidas en parte a reducciones inducidas por la metformina en el peso corporal (46, 55).

Hay mucha evidencia que sugiere que el mediador principal molecular en la que la metformina actúa para mejorar la EHNA es la protein-quinasa activada por AMP (AMPK). Curiosamente, AMPK fue descubierto originalmente por su capacidad para inhibir la síntesis de ácidos grasos y la síntesis de colesterol a través de la disminución de las actividades de acetil-CoA carboxilasa (ACC) y HMG-CoA reductasa, respectivamente. La metformina es capaz de activar AMPK, lo que lleva en un mejor metabolismo de los lípidos hepáticos y

disminución de los niveles esteatosis. Además, la AMPK se sabe que interactúan con la unión de esteroides elemento regulador proteína 1-c (SREBP-1 c), un factor de transcripción conocido para inducir la expresión de genes diana lipogénicos (56, 57).

3.6.2.2. Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas, particularmente la pioglitazona, han mostrado beneficios clínicos relevantes en el tratamiento de la EHGNA, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. De acuerdo con un metaanálisis de 2022, la pioglitazona mejora de forma significativa la histología hepática, incluyendo la resolución de esteatohepatitis y reducción de fibrosis en pacientes con y sin diabetes. La pioglitazona actúa como agonista del receptor PPAR- γ , promoviendo el almacenamiento seguro de lípidos en tejido adiposo subcutáneo, disminuyendo el flujo de ácidos grasos libres al hígado. Esto resulta en una mejoría del perfil glucémico, sensibilidad a la insulina y parámetros hepáticos. (58)

Sin embargo, su uso debe evaluarse cuidadosamente debido a los potenciales efectos adversos, incluyendo ganancia de peso, riesgo de fracturas, edema y, en algunos estudios, asociación con cáncer vesical. Las guías de AASLD y EASL 2023 sugieren considerar pioglitazona en pacientes con EHGNA confirmada por biopsia y fibrosis significativa, especialmente en personas con DMT2.(43)

La mayoría de los estudios sobre las tiazolidinedionas como la pioglitazona y rosiglitazona, son medicamentos conocidos por mejorar la sensibilidad a la insulina, y el cual previene la activación de la adiponectina que actúa sobre el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos. La rosiglitazona ha mostrado una disminución de las aminotransferasas y mejora la inflamación histológica, pero no la fibrosis. Estudios posteriores muestran mejoría en las enzimas hepáticas, pero no de la histología. La eficacia de la pioglitazona en pacientes con EHGNA ha sido evaluada a través de ensayos clínicos, de los cuales han mostrado mejoría en la histología y fibrosis. Así mismo la seguridad de la pioglitazona en pacientes no diabéticos con EHGNA no ha sido establecida ya que se ha asociado con la ganancia de peso, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida de hueso con incremento en el riesgo de fracturas y un incremento en cánceres de vejiga (55).

La rosiglitazona tiene una alta afinidad de unión con PPAR- γ . Estudios recientes han implicado a las hormonas nucleares de los receptores activados de proliferador de peroxisomas (PPAR por sus siglas en inglés), PPAR- α y PPAR- γ en la patogénesis de

EHGNA. PPAR- α reduce la grasa en el hígado mediante el aumento de la β oxidación de ácidos grasos. PPAR- γ aumenta la sensibilidad a la insulina, por lo tanto, la reducción del flujo de ácidos grasos en el hígado. En consecuencia, los ligandos de PPAR han demostrado ser prometedores en el tratamiento de hígado graso no alcohólico (59).

3.6.2.3. Estatinas

Las estatinas, si bien no están indicadas específicamente para tratar la EHGNA, han demostrado ser seguras y beneficiosas en pacientes con esta condición, particularmente cuando existe riesgo cardiovascular concomitante. De acuerdo con las guías de AASLD y EASL 2023, las estatinas no deben ser suspendidas en pacientes con EHGNA y dislipidemia, y pueden utilizarse sin necesidad de una biopsia hepática previa.(3)

Estudios recientes han encontrado que el tratamiento con estatinas en pacientes con EHGNA se asocia con una reducción del riesgo de progresión a cirrosis, eventos cardiovasculares y mortalidad general. Las estatinas también muestran reducción de inflamación sistémica y posible efecto antifibrótico indirecto.

El fármaco más estudiado ha sido la atorvastatina, aunque otras estatinas como rosuvastatina y simvastatina también han mostrado perfiles de seguridad adecuados en esta población.(60)

Si bien hay un gran número de ensayos que sugieren mejoría en las enzimas hepáticas, no existen datos sobre la histología. Además, las estatinas no son recomendadas para el tratamiento de pacientes con EHGNA. Por otro lado, las estatinas son seguro su uso en el tratamiento de hiperlipidemia en individuos con enfermedad cardiovascular, y la primera indicación para el uso de las estatinas es como un agente anticolesterolémico. Por lo tanto, el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con EHGNA no debe descartar el uso de las estatinas y debe ser consideradas como parte del tratamiento (55).

3.6.2.4. Nuevos fármacos

Además de la metformina y las tiazolidinedionas, se han explorado nuevas clases de medicamentos en ensayos clínicos avanzados. Entre los más prometedores se encuentran:

- Agonistas de GLP-1 (como semaglutida y liraglutida), que han demostrado reducir significativamente la grasa hepática y mejorar parámetros histológicos.

- Inhibidores de SGLT2 (como empagliflozina), que han mostrado efectos beneficiosos indirectos sobre la EHGNA al mejorar el control glucémico, reducir peso y presión arterial.
- Agonistas duales GIP/GLP-1 (como tirzepatida), recientemente aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, actualmente en investigación para EHGNA.

Asimismo, se continúa evaluando el papel de la microbiota intestinal en la progresión de la EHGNA y el potencial uso de probióticos y simbióticos como coadyuvantes terapéuticos. (3, 34, 48)

4. ANTECEDENTES

Uso de la Metformina y EHGNA

Zhuang evaluó el efecto terapéutico de la metformina en chemerin en pacientes no obesos con EHGNA. Chemerin o Proteína Receptora de Ácido Retinoico 2 (RARRES2 por sus siglas en inglés), se expresa en el tejido adiposo blanco, el hígado y el pulmón. Por el papel que juega en la diferenciación de adipocitos y la captación de glucosa, chemerin es clasificada como una adipocina. También debido a su función quimiotáctico de macrófagos ha sido implicado en la inflamación crónica del tejido adiposo en la obesidad, lo que sugiere que puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la obesidad y la resistencia a la insulina. Este estudio incluyó 45 sujetos, 22 en el grupo control y 23 en el grupo que recibió metformina (20mg/kg/día durante 6 meses), y se les determinó IMC, índice HOMA-IR, TG, ALT, AST y chemerin, encontrando una reducción significativa de estas variables ($p < 0.05$) en el grupo que recibió metformina, así mismo el análisis de regresión logística mostró que chemerin, TG y ALT se asociaron a la EHGNA (61).

En una revisión de expertos de una base de datos de Medline de 1950 a 2014, sobre el uso de la metformina en la EHGNA, Rouabhia menciona que la resistencia a la insulina desempeña un papel central en el desarrollo y la progresión de hígado graso no alcohólico, y por otro lado varios estudios han indicado que la metformina es un sensibilizador de insulina, por lo que mejora eficazmente el estado metabólico de la EHGNA. En esta revisión sistemática se menciona que la metformina es eficaz en la reducción de los niveles de enzimas hepáticas en un período de 2 meses a 12 meses, pero no hubo suficiente información y evidencia para concluir que hay cambios a nivel de tejido hepático, por lo que

se sugiere realizar ensayos aleatorios controlados de una duración suficiente que utilicen las variables histológicas claramente definidos para evaluar plenamente la eficacia de este fármaco en modificar la historia natural de la EHNA (62)

Así mismo, Doycheva en una Revisión Sistemática de ensayos clínicos de los años 2000 a 2013, que fueran abiertos, de un solo brazo, aleatorizados, que se incluyera en el tratamiento de la EHGNA el uso de la metformina, biopsias hepática pre o postratamiento, y donde hubiera un solo grupo tratado únicamente con metformina, donde como conclusión menciona que la característica histológica clave de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es la inflamación hepatocelular (HB por sus siglas en inglés), y esta desempeña un papel importante en la progresión de la EHNA y es un predictor independiente de la mortalidad. En especial, se revisaron los efectos de la metformina en la HB. Se observó una mejora de la HB en la población pediátrica y en aquellos pacientes adultos que fueron capaces de bajar de peso y mejorar o normalizar las transaminasas durante el tratamiento. Anteriores estudios apoyan los efectos benéficos de la metformina en la reducción del peso corporal, en la mejora de la resistencia a la insulina, en la prevención de las complicaciones relacionadas con la diabetes y beneficios quimio-preventivos en la reducción de carcinoma hepatocelular. Todos estos efectos hacen que sea una consideración de tratamiento atractiva para los pacientes con diabetes y prediabetes que presentan EHGNA. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para confirmar este efecto de la metformina sobre la HB y su asociación con la mejora de los resultados a largo plazo en pacientes con EHGNA (63).

Haukeland realizó un ensayo clínico en Noruega (2009) en el cual usó la metformina en pacientes con EHGNA, de los cuales fueron un total de 48 pacientes que participaron, 24 fueron manejados con metformina y 24 con placebo durante 6 meses. El resultado principal que se buscó fueron cambios histológicos, así como en la actividad de la EHGNA medidas con tomografía computarizada (TC), transaminasas hepáticas, peso corporal, variables metabólicas y marcadores inflamatorios. No hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a medidas con la TC, transaminasas hepáticas, marcadores de resistencia a la insulina o inflamación. En contraste, efectos benéficos se observaron en el peso corporal ($p<0.001$), niveles de colesterol en suero ($p=0.004$), C-LDL ($p<0.001$), glucosa ($p=0.032$) y HbA1c ($p=0.020$) (64).

Por otra parte, Marchesini realizó en el año 2000, en la Unidad de Enfermedades Metabólicas y el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Bolonia Italia, un ensayo clínico en donde se trataron a 20 pacientes que tenían esteatohepatitis pero no eran alcohólicos con metformina (500 mg tres veces al día durante 4 meses), y se comparó con 6 individuos que no cumplieron con el tratamiento y solo llevaron dieta. La metformina a largo plazo redujo significativamente las concentraciones de transaminasas medias, que volvieron a la normalidad en el 50% de los pacientes tratados activamente. La sensibilidad a la insulina mejoró significativamente ($p < 0.01$) y el volumen del hígado disminuyó en un 20%, por lo que concluye que dado a que no existe un tratamiento establecido para la esteatohepatitis en pacientes que no son alcohólicos, y ésta es una enfermedad del hígado asociada con la resistencia a la insulina, el tratamiento farmacológico es más efectivo que sólo una orientación alimentaria con una dieta de reducción de peso en pacientes con sobrepeso (65).

5. JUSTIFICACIÓN

La EHGNA es una de las enfermedades hepáticas más comunes a nivel mundial y la principal en los países occidentales. La prevalencia de la EHGNA se incrementó de 2.8% a 46%, y se encuentra asociada a la epidemia de obesidad y Diabetes mellitus a nivel mundial; se ha observado que, para el caso de la Diabetes, ésta aumenta rápidamente en todo el mundo, la Federación Internacional de Diabetes en 2014 (FID) reportó que a nivel mundial existe una prevalencia del 8.3% (387 millones de personas con diabetes). Para México la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de diabetes fue de 9.2% (ENSANUT 2012) (66). Diversas investigaciones también han señalado que la etnicidad influye significativamente en el desarrollo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), siendo la población hispana la que presenta el mayor riesgo, seguida por la población blanca y, en menor medida, la afroamericana, sin embargo, la evidencia es muy limitada. De la misma manera, por género es más frecuente en los hombres.

Dado que tanto la diabetes mellitus como la obesidad, al igual que otras enfermedades crónicas degenerativas, han mostrado un incremento progresivo en su incidencia y prevalencia a nivel mundial, resulta necesario considerar y evaluar su presencia como posibles factores de riesgo para el desarrollo de la EHGNA, que por sí misma es una entidad sub-diagnosticada, es por ello que el desarrollo del presente protocolo busca aportar con conocimientos nuevos sobre un potencial abordaje terapéutico (para aquellos pacientes con EHGNA), y preventivo (para los casos de pacientes sin EGNA) basado en metformina, mismos que podrían ser útil para médicos y profesionales de la salud desde el primer nivel de atención.

Particularmente para una institución como el IMSS que atiende a una gran cantidad de pacientes que viven con diabetes, y el cual cuenta con un programa institucional y transdisciplinario de educación en pacientes diabéticos (DiabetIMSS, ahora llamados CADIMSS), resulta de especial interés el realizar este proyecto ya que los resultados podrían impactar dentro de las acciones que se llevan a cabo en este programa, como una posible fuente de información a partir de la cual los médicos prescriptores puedan considerar un ajuste en el manejo de estos pacientes.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial en el año 2017 la proporción del total de muertes por cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica en el rango de edad de 50 a 69 años en mujeres fue de 1.22% y en hombres fue de 2.03%. También de acuerdo con el total de muertes a nivel mundial, la proporción de estas debida a enfermedades digestivas dentro de las que se incluye a la cirrosis hepática secundaria a esteatohepatitis no alcohólica del año 1990 al 2010 se mantuvo sin cambios encontrándose en la posición número 5. Sin embargo, América Latina y el Caribe se encuentran en la posición número uno del total de muertes a nivel mundial debido a cirrosis hepática secundaria a esteatohepatitis no alcohólica en ambos sexos de 50 a 69 años.

En el contexto actual, el aumento sostenido de la prevalencia de EHGNA a nivel mundial, estimado en más del 30% de la población general, representa una amenaza creciente para los sistemas de salud. En regiones como América Latina y México, donde las tasas de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 siguen en ascenso, se proyecta un incremento en la carga de morbilidad y mortalidad asociada a la EHGNA.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud han advertido que las enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes, ya constituyen las principales causas de muerte en la región. A esto se suma la carga oculta de enfermedades hepáticas metabólicas que, por su carácter asintomático en etapas iniciales, con frecuencia se diagnostican tardíamente, cuando el daño hepático ya es significativo.

En México, la proporción de muertes por cualquier causa, las debidas a enfermedades digestivas, en ambos sexos, en edades de 50 a 69 años de edad, se ha mantenido en el 4º lugar de 1990 a 2017. Y la proporción de muertes en nuestro país debido a cirrosis hepática secundaria a esteatohepatitis no alcohólica es del 1.69%; pero en Morelos esta proporción es del 1.94%.

Debido a la alta prevalencia de la EHGNA y a su posible asociación con trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, las dislipidemias y otros elementos del síndrome metabólico (SM), los cuales *per se* constituyen temas prioritarios para el IMSS, institución que además está transitando por un momento epidemiológico muy crítico, en el que las enfermedades crónico degenerativas han desplazado a las infecciosas, así como el cambio en la pirámide poblacional en donde lo más ancho de ésta lo integran

adultos mayores. Es importante poner potencial interés en realizar el diagnóstico en la población en riesgo para el tratamiento oportuno e incidir en disminuir las frecuencias antes señaladas. También como se ha documentado la DMT2 juega un papel importante en el desarrollo de la EHGNA, sin embargo, debido al incremento de casos que ha tenido esta patología, es conveniente contribuir con el estudio de dicha relación, para poder implementar estrategias que conlleven incluso a una mejora en la atención integral, lo que incluye por supuesto los cambios de estilo de vida saludable con la educación para la salud y la farmacoterapia, que en el caso de la EHGNA se ha documentado el uso de varios fármacos que logran disminuir o limitar esta enfermedad dentro de los cuales se encuentra la metformina. Por lo que es de suma importancia el valorar su uso como fármaco de primera elección en esta población que padece DMT2, y que tiene riesgo de desarrollar EHGNA, ya que es un fármaco que se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos de las instituciones de salud pública y así limitar o prevenir la presencia de la EHGNA.

Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿El uso de la metformina se asocia con la progresión o el desarrollo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2?

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso de metformina y su asociación con el desarrollo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la asociación entre el uso de la metformina con la esteatosis hepática, la esteatohepatitis y la fibrosis hepática
- Evaluar los factores asociados a la EHGNA en la población estudiada
- Describir la frecuencia de la EHGNA en la población estudiada
- Describir la farmacoterapia de los participantes al momento del estudio.
- Caracterizar a la población de estudio.

8. HIPOTESIS

Ho: El uso de la metformina se asocia negativamente a la progresión o el desarrollo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

Ha: El uso de la metformina no se asocia negativamente a la progresión o el desarrollo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

9. MATERIAL Y METODOS

9.1. TIPO DE ESTUDIO:

Asignación de la exposición: fuera de control del investigador

Número de observaciones: transversal

Temporalidad: retrospectivo

9.2. UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes de edad igual o mayor de 18 años y sus registros clínicos, con DMT2 adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No. 3 de la delegación Morelos, que se encuentren en ambos turnos.

9.3. MUESTRA

Población derechohabiente del IMSS con Diabetes Mellitus Tipo 2 y con Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico y sin Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico que acudan a la UMF participante adscritos al módulo DiabetIMSS, que cumplan con los criterios de inclusión y que acepten colaborar en el estudio, hasta alcanzar el tamaño mínimo de muestra.

9.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Hombres y mujeres de edad igual o mayor a 18 años.
- Derechohabientes del IMSS, adscritos a la UMF No. 3.
- Presentar Diabetes Mellitus Tipo 2 documentado en expediente clínico
- Acepte participar firmando carta de consentimiento informado.

9.4.2. CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Con antecedentes de hepatitis C documentados en el expediente clínico.
- Con antecedente de infección por VIH.
- Alcoholismo crónico documentado en Expediente Clínico.

9.5. TAMAÑO DE MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de estimación de diferencias de dos proporciones dependientes para determinar el número de sujetos necesarios por cada grupo (67, 68), con un valor de $Z_{\alpha}=1.645$ correspondiente al riesgo $\alpha=0.05$, con un $Z_{\beta}=0.85$, correspondiente a una potencia del 85%. Con base en la literatura en un estudio se encontró una proporción de pacientes con DMT2 y EHGNA del 60% al inicio del estudio y al término del estudio posterior a recibir tratamiento con Metformina esta proporción fue del 37%. El tamaño de la muestra calculada fue de 55 sujetos por cada grupo, con un total de 110 participantes.

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n	55
Z_{α}	1.645
Z_{β}	0.842
p_1	37%
p_2	60%
p	48.5%

Dónde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

p_1 = Valor de la proporción al término del tratamiento.

p_2 = Valor de la proporción al inicio del tratamiento, intervención o técnica.

p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

9.6. TIPO DE MUESTREO

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad y que dieron su consentimiento bajo información en la unidad de atención médica participante.

9.7. IDENTIFICACIÓN Y RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES

Bajo previa notificación a los médicos familiares de la Unidad de Medicina Familiar No. 3 de ambos turnos, se invitó a participar a todos los pacientes con DMT2 y que cumplieran con los criterios de elegibilidad (inclusión y de no inclusión), dándoles una explicación breve de qué se trata el estudio y cuál es el objetivo tanto a los pacientes como a los médicos, así mismo a los posibles participantes se les explicó que su permanencia en el estudio era voluntaria. Los pacientes que aceptaron participar se les procedió a solicitar la firma del consentimiento informado y asignación de un número de folio con el fin de preservar la confidencialidad del participante.

Se notificó a los médicos tratantes sobre la población que decidió participar en el estudio, y se les informó de los resultados obtenidos mediante un informe en un sobre cerrado con las evaluaciones clínicas.

9.8. EVALUACIÓN INICIAL

Esta evaluación comprendía la recolección de información en un formato de registro *ah-doc* denominado Ficha Clínica Inicial de recolección de información para paciente con Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico del Módulo DiabetIMSS (Anexo 1). Dicho formato permitió recolectar los siguientes datos: características sociodemográficas, antecedentes personales patológicos, toxicomanías, características clínicas, y descripción del tratamiento farmacológico.

Posteriormente se le otorgó una orden para que se realizara el ultrasonido de hígado, así como para la toma de muestra de sangre venosa para las evaluaciones bioquímicas. Más adelante se describió en qué consiste cada uno de estos apartados.

También se evaluó el uso de farmacoterapia con metformina considerando su dosificación y posología durante un período de 6 meses a través de los registros clínicos que se encontraban completos en el Sistema de Información de Medicina Familiar (SIMF).

9.9. RECOLECCIÓN DE DATOS.

Una vez que el paciente firmó el consentimiento informado para participar en el estudio, se le dieron indicaciones para acudir al laboratorio para la toma de la muestra de sangre y al servicio de imagenología para la realización del ultrasonido en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1, posteriormente respondieron una batería de preguntas para obtener datos sociodemográficos, farmacoterapia y se le realizaron las mediciones somatométricas (Anexo 1). La duración aproximada de la entrevista, así como las mediciones somatométricas, fue de aproximadamente 30 minutos. Estas actividades se realizaron por un trabajador de campo previamente capacitado, y bajo la supervisión del médico investigador responsable. La información de cada participante fue codificada de forma alfanumérica para preservar la confidencialidad de la información.

9.9.1. Identificación del estadio de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en la población participante

9.9.1.1. Ultrasonido hepático

A todos los pacientes con DMT2 que aceptaron participar se les hizo un envío para la realización de un ultrasonido hepático en el Hospital General con Medicina Familiar No. 1 para verificar y registrar si existen o no cambios ecográficos hepáticos para la detección de la EHGNA y clasificación de ésta según las características sonográficas que son las siguientes:

0. Sin esteatosis
1. Grado I leve: hígado en tamaño normal, se pueden precisar bien los bordes y permite la visualización de los vasos del trayecto portal.
2. Grado II moderado: poco incrementado de tamaño, mayor dificultad de identificación del diafragma y de los vasos porta, se incrementa ecogenicidad del parénquima.
3. Grado III severo: aumento de tamaño del hígado, se dificulta la visualización del diafragma, de la trama vascular y de las zonas profundas.

Este ultrasonido fue realizado por un médico radiólogo capacitado e interpretado por 2 médicos radiólogos para evaluar el nivel de concordancia de los resultados. Los resultados fueron recibidos por el responsable del proyecto.

9.9.1.2. Enzimas hepáticas

Para el análisis de la ALT y AST, las muestras se recolectaron por personal del laboratorio y procesadas en el laboratorio del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1. Los resultados se clasificaron de la siguiente forma:

- Presencia de esteatohepatitis si ALT o ALT + AST con valores 2 o 3 veces por arriba de lo normal.
- Sin esteatohepatitis con valores normales de transaminasas.

9.9.2. Evaluación somatométrica

Estas se realizaron por personal capacitado y estandarizado a través del método Habicht, con equipos calibrados marca Seca y Tanita. Las medidas de peso y, talla se tomaron mediante una báscula electrónica con una precisión de 100 gramos, un estadímetro con grado de precisión de 1mm. Estas mediciones se realizaron en el consultorio del módulo DiabetIMSS por personal capacitado y estandarizado. El procedimiento para la realización de somatometría se describe en el anexo 7.

Con estas medidas se obtuvo el índice de masa corporal (IMC), calculado como peso sobre talla al cuadrado [$IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (Mts)}$], posteriormente se empleó la clasificación de la OMS para catalogar el estado nutricional. La información se registró en las fichas de registro clínico (anexo 1).

9.9.3. Evaluación de parámetros bioquímicos

Para la evaluación bioquímica de los pacientes que padecen DMT2, la solicitud y la toma se realizaron en la Unidad de Medicina Familiar No. 3 y las muestras se procesaron en el laboratorio del HGR c/MF No. 1, disponiendo para tal efecto del cumplimiento de las respectivas normas de bioseguridad. Para estas determinaciones se obtuvo una muestra de sangre venosa en ayuno de cada participante, con un tiempo de ayuno de 10 horas. La glucosa plasmática se midió con el método de colorimetría enzimática analizada mediante

el método de oxidación de glucosa; las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol se analizaron con el método colorimétrico tras la hidrólisis enzimática de la lipasa. Todos los exámenes de laboratorio se realizaron con equipo calibrado automatizado.

9.9.4. Evaluación de la farmacoterapia

A partir del Sistema de Información de Medicina Familiar (SIMF) se revisó el expediente clínico electrónico de los participantes, y se obtuvo la información sobre la farmacoterapia, como la posología, el tiempo de uso de la farmacoterapia. Esta información se registró en la sección de medicamentos usados del Formato Ficha clínica (Anexo 1). Con la información de los fármacos se formaron categorías desde un solo fármaco y terapia combinada dependiendo de los fármacos más usados en el módulo DiabetIMSS. Y al final en el análisis también se estratificó según las comorbilidades (sobrepeso, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión arterial).

9.9.5. Evaluación de otras variables

Dieta. Se les valoró el consumo energético a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, instrumento cualitativo que permite conocer los hábitos alimentarios de la persona, mediante preguntas sobre la frecuencia (diaria, semanal, mensual, etc.) con la que la persona consume diversos alimentos incluidos en una lista previamente establecida.

El participante debía recordar su patrón habitual de consumo de alimentos, generalmente correspondiente a los siete días previos a la entrevista. Se le preguntó si había consumido los alimentos mencionados en el cuestionario, con qué frecuencia (días o veces al día) y cuántas veces los había ingerido. El instrumento consta de 69 preguntas distribuidas en 12 grupos de alimentos: 1) productos lácteos, 2) frutas, 3) verduras, 4) carnes, huevo y embutidos, 5) pescados y mariscos, 6) leguminosas, 7) cereales y tubérculos, 8) tortillas, 9) bebidas, 10) grasas y 11) azúcares. (Anexo 4)

Actividad física. Para medir la actividad física habitual se realizó un cálculo en equivalentes metabólicos de acuerdo con el cuestionario de actividad e inactividad física de Bernardo Hernández, considerando el número de METS que corresponde al tipo de actividades realizadas durante el mes anterior, de acuerdo con el compendio de Ainsworth. (Anexo 5)

9.10. CONTROL DE CALIDAD

Para asegurar la calidad de la información recopilada y con el propósito de mantener el control de calidad en los distintos procedimientos del estudio, se implementaron las siguientes estrategias:

9.10.1. Estandarización de las mediciones

Se utilizó una ficha clínica (Anexo 1) que permitió identificar a los participantes que fueron incluidos en el estudio. Dichos instrumentos sirvieron para evaluar la evolución, registro y codificación de cada una de las variables consideradas, garantizando respuestas excluyentes.

Con el fin de asegurar el correcto llenado de la ficha clínica, se capacitó al personal de campo para unificar y estandarizar los criterios relacionados con el registro y la codificación de la información.

Previo al inicio del estudio, los instrumentos de medición fueron evaluados en una muestra de 20 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus atendidos en la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, con el objetivo de identificar posibles inconsistencias y realizar los ajustes necesarios.

Estandarización del personal que efectuó las mediciones

Previo al inicio del proyecto de investigación, se realizó la capacitación, evaluación y certificación de todas las actividades y procedimientos que serían ejecutados por el personal responsable del trabajo en el campo clínico.

9.10.2. Control de calidad del ultrasonido hepático

El ultrasonido hepático tiene muy buena sensibilidad (84.8%) y especificidad (93.6%) para la esteatosis de moderada a grave (≥ 20 al 30 % de los hepatocitos infiltrados). (69) La precisión diagnóstica del ultrasonido disminuye en casos de esteatosis leve (infiltración grasa del parénquima hepático $< 30\%$) con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 70%.(70)

El estudio ecográfico se efectuó utilizando un equipo de ultrasonido General Electric Logic α200 con transductores de frecuencia entre 3 y 5 MHz. Se obtuvieron imágenes mediante seis cortes previamente definidos, aplicando una técnica estandarizada y sin modificar la ganancia. Los cortes incluyeron: uno a nivel del lóbulo hepático izquierdo, otro en relación con la vesícula biliar, uno en la bifurcación portal, otro a nivel de las venas hepáticas, uno del lóbulo hepático derecho que incluyó el riñón y, finalmente, uno del bazo.

Las imágenes obtenidas fueron analizadas de forma independiente por tres médicos radiólogos y, posteriormente, se realizó una segunda revisión conjunta para alcanzar consenso. Se identificó la presencia de infiltración grasa en el hígado y se clasificó su grado en leve, moderado o severo.

Los criterios ecográficos considerados para la evaluación fueron los siguientes:

- a) Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón.
- b) Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa.
- c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma.
- d) Atenuación del sonido.
- e) Hepatomegalia.

Se consideraron diferentes grados de infiltración grasa:

1. Leve cuando se observó un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia.
2. Moderada cuando se agregó atenuación del sonido.
3. Severa cuando no se visualizó la pared de los vasos portales y diafragma.

9.10.4. Control de calidad de las pruebas bioquímicas

Con el propósito de minimizar la variabilidad en los resultados de las pruebas bioquímicas, todas se realizaron en un mismo laboratorio clínico, utilizando el mismo equipo, los mismos reactivos y una metodología uniforme. Además, se realizaron de forma programada pruebas internas para garantizar el control de calidad de cada análisis

efectuado. Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el laboratorio de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, empleando un equipo automatizado.

9.10.3. Control de calidad de la codificación de datos y de la elaboración de la base de datos.

Se brindó capacitación al personal sobre la correcta codificación de cada apartado incluido en la ficha clínica, con el propósito de prevenir errores en la interpretación, el llenado y la codificación de los datos obtenidos. Posteriormente, la información recabada en ambas fichas clínicas se incorporó a la base de datos. Una vez completada dicha base, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la información correspondiente a todos los participantes del estudio, con el fin de verificar la precisión en la captura de los datos.

9.11. Terminó del estudio

Se consideró concluido el estudio cuando se alcanzó el 100% del tamaño de muestra y se completaron sus registros.

9.12. Operacionalización de variables

Tabla 4. Operacionalización de variables					
VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN		ESCALA	INDICADOR
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL		
Desarrollo de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico	Dependiente	Espectro de alteraciones hepáticas caracterizado por la acumulación excesiva de lípidos, principalmente triglicéridos, en los hepatocitos en ausencia de consumo significativo de alcohol u otras causas secundarias de enfermedad hepática. Este continuo patológico incluye desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la fibrosis hepática y, en etapas avanzadas, cirrosis y carcinoma hepatocelular	Para efectos del presente estudio, la EHGNA se operacionaliza como una variable dependiente ordinal basada en la presencia de alteraciones estructurales y bioquímicas hepáticas, integrando tres componentes: Esteatosis hepática (criterio principal): Se define como la acumulación de grasa hepática >5–10% del peso del órgano, evaluada mediante ultrasonido hepático y clasificada en grados: - Grado I (leve) - Grado II (moderado) - Grado III (severo) Esteatohepatitis: Se considera como la presencia de inflamación hepática asociada a esteatosis, operacionalizada mediante elevación de transaminasas hepáticas (ALT/AST) $\geq 2-3$ veces por encima del valor normal.	Ordinal	0. Sin EHGNA 1. Con EHGNA

			3. Fibrosis hepática: Se define como el proceso de cicatrización hepática secundaria a daño crónico, estimada de manera indirecta mediante la relación ALT/AST >1 como marcador bioquímico sugestivo de progresión estructural.		
Hígado graso	Dependiente	Acumulación hepática de triglicéridos en los hepatocitos en la ausencia de ingesta de alcohol, infección viral, o alguna otra causa específica de enfermedad hepática	Acumulación de grasa hepática, que excede 5 a 10% del peso del órgano, detectado por ultrasonido de hígado.	Ordinal	0. Sin esteatosis 1. Grado I leve- hígado en tamaño normal, se pueden precisar bien los bordes y permite visualización de los vasos del trayecto portal. 2. Grado II moderado: poco incrementado de tamaño, mayor dificultad de identificación del diafragma y de los vasos porta, se incrementa ecogenicidad del parénquima. 3. Grado III severo: aumento de tamaño del

					hígado, se dificulta visualización del diafragma, de la trama vascular y de las zonas profundas
Esteatohepatitis	Dependiente	Es la inflamación del hígado asociada a la esteatosis (Hígado graso). La esteatohepatitis no alcohólica corresponde a una reacción desproporcionada del organismo ante la acumulación anormal de grasa en el hígado	Elevación de transaminasas hepáticas 2 a 3 veces su valor normal, sobre todo ALT	Ordinal	0. Sin inflamación 1. Con inflamación
Fibrosis hepática	Dependiente	La fibrosis hepática es el resultado de la cicatrización que se produce cuando el hígado responde a la agresión del virus de la hepatitis C o B, así como a la presencia anormal de grasa o al consumo de alcohol. Este proceso de formación de cicatriz compromete de manera generalizada el tejido hepático.	Estimación del nivel de fibrosis hepática, dado por relación de transaminasas hepáticas ALT/AST > 1	Ordinal	0. Sin fibrosis 1. Con Fibrosis
Transaminasas hepáticas	Dependiente secundaria	Son enzimas transferasas que intervienen en la transferencia de un grupo amino (-NH ₂) desde un aminoácido hacia un α-cetoglutarato, que es un α-cetoácido. Entre las	Nivel de transaminasas en sangre reportado por el laboratorio. - GOT o AST: 10-45 unidades internacionales por litro en el hombre y 5-31 en la mujer.	Razón	UI/L

		transaminasas más relevantes se encuentran: - La glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), también conocida como aspartato aminotransferasa (AST). - La glutamato-piruvato transaminasa (GPT), o alanina aminotransferasa (ALT).	- GPT o ALT 10-43 unidades internacionales por litro en el hombre y 5-36 en la mujer.		
Metformina	Independiente	Fármaco antidiabético oral perteneciente al grupo de las biguanidas. Reduce los niveles de glucosa en ayunas y después de las comidas, principalmente al disminuir la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis.	Cuestionario	Razón	mg/día
Índice de Masa Corporal	Independiente	Indicador simple nutricional de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Bajo peso IMC < 18.5 kg/m² Normal IMC 18.5-24.9 kg/m² Sobrepeso IMC 25-29.9 kg/m² Obesidad IMC ≥ 30 kg/m² Obesidad mórbida IMC > 35 kg/m² Clasificación de sobrepeso y obesidad, O.M.S. (71)	Ordinal	1. Bajo peso 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad GI 5. Obesidad GII 6. Obesidad GIII
Medicamento (os) utilizado (os) para el manejo integral del paciente con DMT2	Independiente	Sustancia simple o compuesta que se administra con objeto terapéutico, para lograr el control de una enfermedad	Registrado en el expediente electrónico.	Nominal	Glibenclamida Pioglitazona Rosiglitazona Insulina

					Etcétera
Edad	Independiente	Tiempo cronológico que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad cumplida al momento de la entrevista	Razón	Años
Género	Independiente	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Reportado por el paciente	Nominal	0. Hombre 1. Mujer
Escolaridad	Independiente	Grado formativo	Reportado por el paciente	Ordinal	0. Analfabeta 1. Primaria 2. Secundaria 3. Bachillerato 4. Licenciatura 5. Posgrado
Nivel socioeconómico	Independiente	Forma de estratificación social basada en una media total económica y sociológica a nivel familiar	Mediante análisis de componentes principales, obtenidos mediante cuestionario	Ordinal	0. Bajo 1. Medio 2. Alto
Glucosa	Independiente	Monosacáridos simple presente en la sangre.	Cantidad de glucosa presente en la sangre por la mañana, en ayuno. La glucosa plasmática se midió con el método de colorimetría enzimática mediante el uso de oxidación de glucosa.	Razón	Mg/dl
Colesterol	Independiente	Es una molécula esteroidea integrada por cuatro anillos de hidrocarburos y una cadena alifática de ocho átomos de carbono. Presenta propiedades físicas parecidas a las de los lípidos.	Cantidad de colesterol presente en la sangre. Las concentraciones de colesterol se midieron con el método colorimétrico tras hidrólisis enzimática.	Razón	Mg/dl
Triglicéridos	Independiente	Moléculas de glicerol unidas mediante enlaces éster a tres ácidos grasos. Constituyen la principal reserva de energía del organismo.	Cantidad de triglicéridos presente en la sangre. Las concentraciones de triglicéridos se midieron con el método colorimétrico tras hidrólisis enzimática de la lipasa.	Razón	Mg/dl

Consumo energético	Independiente	El consumo energético corresponde a la cantidad total de energía que utilizamos durante el día, ya sea en actividades cotidianas o durante el ejercicio. A medida que este gasto aumenta, también debe incrementarse la ingesta de alimentos para cubrir dicha demanda de energía.	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Consiste en preguntar la periodicidad con que consume diferentes alimentos en una lista predeterminada. Tiene como objetivo conocer el consumo de diferentes grupos de alimentos en el pasado, lo cual permite conocer los hábitos alimentarios de la persona. El cuestionario está integrado por 69 preguntas y hace referencia a 12 grupos de alimentos como son: 1) productos lácteos, 2) frutas, 3) verduras, 4) carnes, huevo y embutidos, 5) pescados y mariscos, 6) leguminosas, 7) cereales y tubérculos, 8) tortillas, 9) bebidas, 10) grasa y 11) azúcares. Se calcula el total de porciones al día dependiendo de los días a la semana, veces al día, así como la cantidad por vez que consume cierto tipo de alimento que pertenece a alguno de los grupos. Una vez identificados los alimentos habituales, se calcula el consumo calórico diario promedio total, mediante la suma de kilocalorías de cada componente de la dieta habitual.	De razón	Kcal
Actividad física	Independiente	La actividad física comprende cualquier movimiento corporal que active los músculos y demande más energía que el estado de reposo. Ejemplos de ello incluyen	Cuestionario de actividad e inactividad física de Bernardo Hernández consta de 14 ítems que estiman las horas al día dedicadas a realizar actividad e inactividad física (en términos de equivalentes metabólicos) durante	De razón	Equivalentes metabólicos (MET'S)

		caminar, correr, bailar, nadar, practicar yoga o realizar labores en la huerta o el jardín.	el mes anterior sin distinguir entre días entre semana y de fin de semana. Se obtienen los índices de actividad e inactividad multiplicando el costo energético de cada actividad por la duración de su práctica. Se usarán valores de equivalentes metabólicos para cada actividad con base en un compendio de Ainsworth y colaboradores.		
--	--	--	---	--	--

9.13. Plan de análisis

9.13.1. Estadística descriptiva

Para las variables continuas, se expresaron las medidas de tendencia central y dispersión (media, moda, mediana, desviación estándar) y gráficos. Para las variables categóricas se expresaron frecuencias absolutas y relativas o porcentajes.

9.13.2. Estadística inferencial

En primera instancia se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para identificar la distribución (normal o no normal) de las diferentes variables continuas.

Para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre medias con datos con distribución normal, se utilizó la prueba de hipótesis de T de Student; para las comparaciones entre grupos se empleó la prueba para muestras independientes, cuando los datos no tuvieron una distribución normal se utilizó Wilcoxon.

Para comparar dos grupos de proporciones se empleó la prueba χ^2 o exacta de Fisher.

Para conocer el efecto de las variables probablemente confusoras sobre los principales desenlaces (efecto reductor en la esteatosis hepática y la esteatohepatitis), en primera instancia, las variables probablemente confusoras se recategorizaron y posteriormente se efectuó un análisis estratificado con las pruebas estadísticas mencionadas. Los valores de $p < 0.05$ se emplearon para rechazar la hipótesis de no diferencias.

También se realizó un modelo múltiple como una alternativa de análisis que permitió ajustar por el efecto de potenciales confusores. Se utilizó el *software* estadístico STATA v.15.

10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se contó con la participación de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Morelos, la cual tiene un módulo DiabetIMSS en ambos turnos, en donde se llevó a cabo el levantamiento de la información, así mismo el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 cuenta con un área de radiología e imagen en donde se realizaron los ultrasonidos de hígado y un laboratorio clínico en donde se procesaron las muestras de sangre.

La facultad de farmacia dispone de una bibliohemeroteca, que ofrece colecciones de libros, revistas impresas y en formato electrónico, videos, tesis, etc., lo que facilitó la obtención de información necesaria para el proyecto, así como laboratorios en donde también se procesarían muestras en caso de ser necesario.

El equipo de investigadores contó con máquinas de escritorio, con software donde se realizó el análisis de datos.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se consideraron los siguientes aspectos éticos dentro de la investigación:

El presente estudio representó un riesgo mínimo, considerando al paciente como un ser humano, con libre decisión sobre su participación y respetando sus derechos de autonomía, dignidad y derechos humanos. Se realizaron al paciente estudios de laboratorio, química sanguínea [Glucosa, colesterol (HDL, LDL) y triglicéridos], pruebas de función hepática (TGO, TGP, DHL, BT, BI, BD), entre los cuales los principales riesgos que pudo presentar son dolor y hematoma local, y se realizó ultrasonografía hepática.

La presente investigación se apegó al código de Núremberg de 1947, basado en las normas éticas sobre experimentación en seres humanos que plantea explícitamente la obligación de solicitar consentimiento informado, lo que es una expresión de autonomía del paciente, por lo que el sujeto de estudio debió tener la capacidad legal para consentir, debió estar en situación tal que pueda ejercer plena libertad de elección, sin impedimento alguno de la fuerza, fraude, engaño, intimidación, promesa o amenaza para su participación. La Declaración de Helsinki de 1964 de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificable. El Informe Belmont de 1979 en donde unifica los tres principios éticos fundamentales en investigación sobre sujetos humanos que son: respeto, beneficencia y justicia.

Estuvo apegada dentro de la normatividad vigente según la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamentos en los artículos 1.º y 2.º dedicados a los derechos y garantías individuales, libre elección y toma de decisiones.

También se alineó a la Ley General de Salud, Título Quinto. Investigación para la Salud. Capítulo Único. ARTÍCULO 100. La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las bases de este artículo. Y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I. Artículos 13, 14 y 17 en la categoría II. Catalogada como una investigación con riesgo mínimo debido a que se aplicarán cuestionarios, se realizará extracción de una muestra de sangre y la investigación será con el sistema de información de medicina familiar de donde se extraerá la farmacoterapia.

Se tomó en cuenta la norma 2000-001-009, la cual establece las directrices para la investigación en salud dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social. Su propósito es “fomentar y facilitar la realización de estudios en materia de salud y seguridad social, con el fin de generar nuevos conocimientos, mejorar la calidad de la atención brindada y fortalecer la formación y capacitación del personal”. Asimismo, se observó lo establecido en el procedimiento 2800-003-004 para la evaluación y el registro de protocolos de investigación ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS. Siguiendo los criterios para la elaboración del protocolo de investigación, en la recomendación número 10 de aspectos éticos.

Siguiendo la normatividad previamente comentada, y con el interés de tener un impacto en el bienestar del paciente, con un grado de riesgo mínimo, al paciente se le realizó el estudio. Así mismo, la participación en el estudio fue de carácter voluntario posterior a la información brindada sobre el proyecto.

La información obtenida como parte de este estudio fue estrictamente confidencial. La información que pudiera utilizarse para identificar al (los) paciente(s) (nombre, teléfono y dirección) fue resguardada de manera confidencial. Los datos personales se guardaron por separado de los cuestionarios para mantener la confidencialidad. Solo el equipo de investigación del IMSS tendrá acceso a dicha información.

Se consideró que, en caso de publicar o presentar los resultados de este estudio en foros académicos, no se divulgaría ningún dato que permitiera identificar a los participantes. La información personal se mantuvo resguardada y separada de los expedientes y de los resultados obtenidos, evitando cualquier vínculo que pudiera revelar la identidad de los pacientes. Los datos fueron almacenados en bases seguras protegidas con contraseña. Toda la información será eliminada siete años después de que el estudio concluya.

12. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Descripción de toma y procesamiento de las muestras de sangre.

La obtención de las muestras de sangre, se realizaron en el laboratorio clínico del Hospital General Regional con Medicina Familiar No.1 del IMSS, por lo que el manejo de los residuos biológico-infecciosos se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del “Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos biológico-infecciosos, tóxico-peligrosos en unidades de atención médica del IMSS 1996”. A partir de la recolección de muestras de sangre venosa, se generaron 2 tipos de residuos: residuos no anatómicos en estado sólido y residuos punzocortantes. Los residuos no anatómicos sólidos se desecharon en bolsas de polietileno rojo para desechos biológico-infecciosos, mientras que los residuos punzocortantes se desecharon en el contenedor para el material punzocortante específico para desechos biológico-infecciosos. El análisis de glucosa, perfil de lípidos, y pruebas de función hepática se realizaron en el laboratorio de la misma unidad hospitalaria. Las muestras biológicas derivadas de este proyecto se clasificaron como “Sustancias infecciosas, categoría B” o incluso como “Muestras de seres humanos exentas” (72).

El laboratorio clínico del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 opera conforme al *Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos biológico-infecciosos y tóxico-peligrosos en unidades de atención médica del IMSS (1996)*. Este documento establece de manera sistemática las acciones y responsabilidades del personal de las distintas áreas institucionales, con el propósito de dar cumplimiento a las disposiciones normativas federales relativas al manejo y control de dichos residuos. Su aplicación busca reducir los riesgos sanitarios derivados de las actividades asistenciales, proteger la salud del personal y de la población derechohabiente, así como prevenir el deterioro ambiental y contribuir a la preservación de los recursos naturales (72).

También se apegan a la NOM-007-SSA3-2011, que tiene por objeto “establecer las especificaciones que se deben satisfacer para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos” (73).

Para la correcta interpretación y aplicación de esta norma, es necesario consultar las siguientes Normas Oficiales Mexicanas o las que las sustituyan:

1 Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.

2 Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema general de unidades de medida.

3 Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

4 Norma Oficial Mexicana NOM-012-STPS-1999, Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se produzcan, usen, manejen, almacenen o transporten fuentes de radiaciones ionizantes.

5 Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.

6 Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, Del expediente clínico.

7 Norma Oficial Mexicana NOM-197-SSA1-2000, Que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.

En cuanto para los controles de calidad en el servicio de laboratorio clínico se cuenta con controles internos dependiendo de las pruebas bioquímicas a realizarse:

Liphocheck: glucosa

Beckman coulter: química clínica

Synchron: pruebas de función hepática, perfil de lípidos

Pentra 120: biometría hemática

Para el control externo se cuenta con el PROGRAMA de Ensayos de Aptitud Blue Belt de Quality System Consulting S.A. de C.V.

Descripción de la toma e interpretación del ultrasonido hepático

La realización e interpretación del ultrasonido hepático se llevó a cabo en el servicio de imagenología y radiología del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1. Este servicio opera conforme a la NOM-156-SSA1-1996, que define los criterios de diseño, construcción y mantenimiento de las instalaciones destinadas al diagnóstico médico con Rayos X en seres humanos, con el propósito de asegurar la protección de los pacientes, del personal expuesto por motivos laborales y de la población en general. (74). De igual forma, el servicio cumple con la NOM-157-SSA1-1996, que define los criterios y medidas de protección radiológica aplicables al uso de rayos X con fines diagnósticos (75). Asimismo, se ajusta a la NOM-158-SSA1-1996, la cual especifica los requisitos técnicos para la adquisición y el adecuado funcionamiento de los equipos de diagnóstico médico con rayos X destinados a su uso en seres humanos (76), y la NOM-229-SSA1-2002, la cual establece los criterios para el diseño, construcción y mantenimiento de instalaciones fijas y móviles, así como los requisitos técnicos para la adquisición y supervisión del funcionamiento de los equipos de diagnóstico médico con rayos X. Esta norma define, además, las disposiciones sanitarias y los lineamientos de protección radiológica que deben observar los Titulares, Responsables y Asesores Especializados en Seguridad Radiológica en establecimientos donde se utilicen equipos generadores de radiación ionizante para su aplicación en seres humanos, con el propósito de salvaguardar la seguridad de los pacientes, del personal expuesto laboralmente y del público en general (77).

En lo referente al módulo de ultrasonido del servicio de imagenología y radiología, este opera conforme a la NOM-028-SSA3-2012, que establece los criterios de organización y funcionamiento para los establecimientos donde se realiza ultrasonografía diagnóstica, así como los requisitos que deben cumplir los profesionales y técnicos en salud encargados de proporcionar este servicio auxiliar. La norma describe la ultrasonografía como un método diagnóstico que emplea ondas sonoras de alta frecuencia, las cuales se convierten en imágenes para evaluar el estado físico y funcional de distintas estructuras anatómicas. Debido a su baja complejidad, relativa inocuidad y amplia disponibilidad, se considera una herramienta fundamental para apoyar la formulación diagnóstica, en muchos casos como alternativa a los estudios radiográficos (78).

13. RESULTADOS

Para el levantamiento de datos y la obtención de resultados, el protocolo fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación 17018 y por el Comité Local de Investigación en Salud 1701, con el número de registro R-2019-1701-015.

La edad promedio de la población fue de 56.6 ± 10.55 años, sin diferencias significativas entre grupos con y sin esteatosis ($p = 0.156$). Predominó el sexo femenino (67.89%), así como el estado civil casado, sin asociación con la presencia de esteatosis ($p = 0.280$ y 0.078 respectivamente). La escolaridad tampoco se asoció con esteatosis ($p = 0.459$). En ocupación, la mayoría se dedicaba al hogar (47.71%) o era empleada (37.61%); sin diferencias entre grupos ($p = 0.635$).

Respecto a hábitos, la mayoría no consumía bebidas alcohólicas (65.14%), ni tabaco (87.16%) y tanto el consumo de bebidas alcohólicas como el tabaquismo mostraron distribuciones similares entre pacientes con y sin esteatosis, sin diferencias estadísticamente significativas con una $p > 0.05$.

Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos				
Variable	Población (n=109)	Sin Esteatosis (n=16)	Con Esteatosis (n=93)	P valor
Edad	56.6 ± 10.55	59.12 ± 8.38	56.22 ± 10.86	0.156§
Sexo				0.280†
Hombre	35 (32.11%)	7 (43.75%)	28 (30.11%)	
Mujer	74 (67.89%)	9 (56.25%)	65 (69.89%)	
Estado Civil				0.078*
Soltera (o)	14 (12.84%)	--	14 (15.05%)	
Casada (o)	72 (66.06%)	10 (62.50%)	62 (66.67%)	
Unión libre	4 (3.67%)	2 (12.50%)	2 (2.15%)	
Divorciada (o)	6 (5.50%)	2 (12.50%)	4 (4.30%)	
Viuda (o)	9 (8.26%)	1 (6.25%)	8 (8.60%)	
Separada (o)	4 (3.67%)	1 (6.25%)	3 (3.23%)	
Escolaridad				0.459*
Analfabeta	3 (2.75%)	1 (6.25%)	2 (2.15%)	
Primaria	23 (21.10%)	5 (31.25%)	18 (19.35%)	
Secundaria	38 (34.86%)	3 (18.75%)	35 (37.63%)	
Preparatoria	24 (22.02%)	4 (25.00%)	20 (21.51%)	
Licenciatura	17 (15.60%)	3 (18.75%)	14 (15.05%)	
Posgrado	4 (3.67%)	--	4 (4.30%)	
Ocupación				0.635*
Hogar	52 (47.71%)	6 (37.50%)	46 (49.46%)	

Obrero	4 (3.67%)	--	4 (4.30%)	
Empleado	41 (37.61%)	8 (50.00%)	33 (35.48%)	
Independiente	12 (11.01%)	2 (12.50%)	10 (10.75%)	
Consumo bebidas alcohólicas				0.743†
No	71 (65.14%)	11 (68.75%)	60 (64.52%)	
Si	38 (34.86%)	5 (31.25%)	33 (35.48%)	
Tipo de bebida				0.522*
Brandy	3 (7.89%)	--	3 (9.09%)	
Tequila	4 (10.53%)	--	4 (12.12%)	
Cerveza	31 (81.58%)	5 (100%)	26 (78.79%)	
Usted fuma				0.352*
No	95 (87.16%)	15 (93.75%)	80 (86.02%)	
Si	14 (12.84%)	1 (6.25%)	13 (13.98%)	
*Exacta de Fisher, † Chi cuadrado, §ANOVA				

En cuanto a las comorbilidades, la mediana de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 6 años (2–15), observándose un mayor tiempo de evolución en el grupo sin esteatosis en comparación con el que sí presentó, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.007$). En la población, casi todas las personas recibían tratamiento para DM2 (92.66%), y esta alta proporción se repitió sin diferencias entre grupos ($p = 0.223$).

Respecto a la hipertensión arterial, su frecuencia fue similar en pacientes con y sin esteatosis ($p = 0.956$); sin embargo, el tiempo de evolución de esta comorbilidad fue significativamente mayor en quienes presentaron esteatosis ($p = 0.031$). El tratamiento antihipertensivo fue ampliamente utilizado entre quienes padecían hipertensión, sin diferencias entre grupos ($p = 0.722$) (Tabla 6).

Tabla 6. Antecedentes de salud de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos				
Variable	Población (n=109)	Sin Esteatosis (n=16)	Con Esteatosis (n=93)	P valor
Tiempo de padecer DM2	6 (2 – 15)	15.5 (5 – 21)	5 (2 – 15)	0.007†
Medicamento				0.223*
No	8 (7.34%)	--	8 (8.60%)	
Si	101 (92.66%)	16 (100%)	85 (91.40%)	
Padece HAS				0.956†
No	62 (56.88%)	9 (56.25%)	53 (56.99%)	
Si	47 (43.12%)	7 (43.75%)	40 (43.01%)	
Tiempo de padecer HAS	10 (3 – 16)	3 (1 – 10)	12 (4.5 – 17)	0.031†
Medicamento				0.722*

No	2 (4.26%)	--	2 (5.00%)	
Si	45 (95.75%)	7 (100%)	38 (95.00%)	
*Exacta de Fisher, † Chi cuadrado, ‡Kruskalwallis				

El consumo energético no se observaron diferencias significativas en el consumo energético (1866.9 vs 1798.6 kcal; $p=0.239$) ni en la actividad física (32 vs 26.5 MET's; $p=0.183$) entre pacientes con y sin esteatosis.

En contraste, los parámetros antropométricos mostraron diferencias significativas: los pacientes con esteatosis presentaron mayor peso (74 vs 63.45 kg; $p=0.0004$), mayor IMC (31.18 vs 26.04 kg/m²; $p<0.001$) y mayor circunferencia de cintura (100 vs 95 cm; $p=0.002$). Asimismo, la presión arterial media fue superior en el grupo con esteatosis (87.22 vs 83.14 mmHg; $p=0.036$), con una diferencia marginal en la presión diastólica ($p=0.048$), mientras que la sistólica no mostró diferencias (Tabla 7).

Tabla 7. Características antropométricas, hemodinámicas y de estilo de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos				
Variable	Población (n=109)	Sin Esteatosis (n=16)	Con Esteatosis (n=93)	P valor
Consumo energético (kcal)	1866.90 (1427-2539)	1798.59 (1164-2233)	1866.90 (1454-2537)	0.239‡
Actividad física (MET's)	30 (21-41)	26.5 (22.37-30.5)	32 (21.5-41.5)	0.183‡
Peso	72 (63 – 82.8)	63.45 (56.22 – 69.1)	74 (64.5 – 83.9)	0.004‡
Talla	1.53 ± 0.08	1.55 ± 0.09	1.53 ± 0.08	0.320§
IMC	30.18 (27.31 – 34.86)	26.04 (25.09 – 27.87)	31.18 (28.36 – 35.84)	0.000‡
CC	98 (93 – 106)	95 (87 – 98)	100 (94 – 108)	0.002‡
Pas	118.22 ± 11.81	115.06 ± 13.39	118.76 ± 11.51	0.124§
Pad	70 (60 – 80)	69.5 (60 – 70)	70 (60 – 80)	0.048‡
PAM	86.62 ± 8.41	83.14 ± 8.17	87.22 ± 8.34	0.036§
‡Kruskalwallis, §ANOVA				

En el perfil metabólico, la glucosa y la HbA1c no mostraron diferencias significativas ($p = 0.125$ y $p = 0.508$). Sin embargo, los pacientes con esteatosis presentaron un perfil lipídico más aterogénico, con mayores niveles de triglicéridos (166.9 vs 104.4 mg/dL; $p=0.0003$), colesterol total (178.1 vs 146 mg/dL; $p=0.018$) y VLDL (34.9 vs 21.89 mg/dL; $p= 0.006$), sin diferencia en HDL ni LDL.

Las enzimas hepáticas (AST y ALT) no mostraron diferencia, aunque tendieron a ser más elevadas en el grupo con esteatosis ($p=0.080$ y $p=0.103$), y las bilirrubinas fueron similares. En función renal, no hubo diferencias en creatinina ni en urea; sin embargo, el filtrado glomerular fue ligeramente mayor en el grupo con esteatosis (106.25 vs 86.61 mL/min; $p=0.040$) (Tabla 8).

Tabla 8. Características bioquímicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos				
Variable	Población (n=109)	Sin Esteatosis (n=16)	Con Esteatosis (n=93)	P valor
Glucosa	141 (112.6 – 182.8)	175.4 (116.7 – 223.6)	138.3 (112.6 – 171.8)	0.125‡
Hb1Ac	7.8 (6.3 – 9.7)	7.9 (7.15 – 10.55)	7.8 (6.2 – 9.6)	0.508‡
Triglicéridos	145.2 (104.3 – 219.9)	104.4 (77.6 – 127.8)	166.9 (112.5 – 225.1)	0.003‡
Colesterol total	172.7 (143.5 – 201.3)	146 (124.35 – 182.25)	178.1 (147.2 – 203.3)	0.018‡
Colesterol-HDL	41.6 (35 – 48.5)	43.85 (38.1 – 51.8)	40.2 (35 – 48.4)	0.435‡
Colesterol-LDL	93.84 (72.56 – 118.62)	76.22 (71.69 – 105.57)	97.12 (74.32 – 120.32)	0.138‡
Colesterol-VLDL	31.54 (21.2 – 43.98)	21.89 (16.42 – 29.96)	34.9 (22.5 – 45)	0.006‡
AST	23.1 (18.7 – 32.2)	19.7 (18.4 – 24)	24.2 (18.7 – 32.9)	0.080‡
ALT	27.2 (20 – 42.2)	21.95 (19.45 – 27.4)	28.5 (20 – 45.3)	0.103‡
ALT/AST	1.16 (0.95 – 1.32)	1.14 (0.96 – 1.36)	1.18 (0.95 – 1.32)	0.887‡
Bilirrubina total	0.4 (0.3 – 0.5)	0.4 (0.4 – 0.5)	0.4 (0.3 – 0.5)	0.572‡
Bilirrubina directa	0.1 (0.1 – 0.2)	0.1 (0.1 – 0.2)	0.1 (0.1 – 0.2)	0.857‡
Bilirrubina indirecta	0.3 (0.2 – 0.3)	0.3 (0.3 – 0.3)	0.3 (0.2 – 0.4)	0.803‡
Creatinina	0.7 (0.6 – 0.8)	0.8 (0.65 – 0.85)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.221‡
Urea	28 (24.3 – 34)	29.7 (24.85 – 39.45)	27.9 (24.3 – 33.9)	0.438‡
Filtrado glomerular	102.21 (80.61 – 135.35)	86.61 (80.44 – 99.69)	106.25 (80.61 – 138.17)	0.040‡
‡Kruskalwallis				

En el tratamiento de la DM2, la mayoría de los pacientes utilizaba metformina (86.24%), sin diferencias entre grupos en uso, dosis o carga. De igual forma, glibenclamida y acarbosa

no mostraron diferencias significativas. En contraste, el uso de pioglitazona fue mayor en el grupo sin esteatosis ($p=0.001$) y el de sitagliptina también fue más frecuente en este grupo ($p=0.026$), aunque sin diferencias en dosis o carga.

El uso de insulina fue bajo en general y sin diferencias entre grupos. Entre los antihipertensivos, losartán fue el más utilizado (27.52%), sin diferencias significativas, al igual que el resto de fármacos en este grupo.

En otros tratamientos, no se observaron diferencias relevantes en el uso de bezafibrato, estatinas u otros medicamentos. Solo destacó una mayor dosis de diclofenaco en el grupo sin esteatosis ($p=0.017$), sin diferencia en carga ($p>0.05$) (Tabla 9).

Tabla 9. Características farmacológicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos				
Variable	Población (n=109)	Sin Esteatosis (n=16)	Con Esteatosis (n=93)	P valor
Metformina				0.617*
No	15 (13.76%)	2 (12.50%)	13 (13.98%)	
Si	94 (86.24%)	14 (87.50%)	80 (86.02%)	
Dosis Metformina	1700 (850 – 2125)	1700 (850 – 2550)	1700 (850 – 1700)	0.470‡
Metformina	10200 (5100 – 18700)	15300 (10200 – 20400)	10200 (5100 – 18700)	0.124‡
Glibenclamida				0.079†
No	69 (63.30%)	7 (43.75%)	62 (66.67%)	
Si	40 (36.70%)	9 (56.25%)	31 (33.33%)	
Dosis Glibenclamida	10 (5 – 10)	10 (10 – 15)	10 (5 – 10)	0.245‡
Glibenclamida	60 (30 – 85)	80 (70 – 105)	60 (30 – 80)	0.071‡
Acarbosa				0.486†
No	86 (78.90%)	57 (77.03%)	29 (82.86%)	
Si	23 (21.10%)	17 (22.97%)	6 (17.14%)	
Dosis Acarbosa	86.95 ± 22.44	90 ± 22.36	86.11 ± 23.04	0.740§
Acarbosa	547.82 ± 333.87	700 ± 380.78	505.55 ± 318.49	0.258§
Pioglitazona				0.001*
No	105 (96.33%)	13 (81.25%)	92 (98.92%)	
Si	4 (3.67%)	3 (18.75%)	1 (1.08%)	
Dosis Pioglitazona	15 (15 – 30)	15 (15 – 45)	15 (15 – 15)	0.563‡
Pioglitazona	142.5 (105 – 247.5)	105 (105 – 315)	180 (180 – 180)	0.637‡
Sitagliptina				0.026†

No	68 (62.39%)	6 (37.50%)	62 (66.67%)	
Si	41 (37.61%)	10 (62.50%)	31 (33.33%)	
Dosis Sitagliptina	100 (50 – 100)	75 (50 – 100)	100 (50 – 100)	0.533‡
Sitagliptina	200 (100 – 300)	175 (100 – 250)	200 (100 – 300)	0.901‡
Insulina rápida				0.184*
No	103 (94.50%)	14 (87.50%)	89 (95.70%)	
Si	6 (5.50%)	2 (12.50%)	4 (4.30%)	
Dosis Insulina rápida	10 (10 – 13)	11.5 (10 – 14)	10 (10 – 10)	0.273‡
Insulina rápida	70 (50 – 104)	55 (50 – 60)	92 (45 – 112)	0.354‡
Insulina NPH				0.106†
No	85 (77.98%)	10 (62.50%)	75 (80.65%)	
Si	24 (22.02%)	6 (37.50%)	18 (19.35%)	
Dosis Insulina NPH	31.5 ± 10.75	25.83 ± 8.01	33.38 ± 11.07	0.104§
Insulina NPH	182.45 ± 111.09	186.66 ± 72.01	181 ± 123.14	0.917§
Insulina Glargina				0.283*
No	102 (93.58%)	14 (87.50%)	88 (94.62%)	
Si	7 (6.42%)	2 (12.50%)	5 (5.38%)	
Dosis Insulina Glargina	30 (20 – 35)	30 (20 – 40)	30 (20 – 32)	0.557‡
Insulina Glargina	165 (140 – 280)	210 (140 – 280)	165 (140 – 280)	1.000‡
Insulina lispro protamina Mix				0.475*
No	105 (96.33%)	15 (93.75%)	90 (96.77%)	
Si	4 (3.67%)	1 (6.25%)	3 (3.23%)	
Dosis Insulina lispro protamina Mix	26.5 (15.5 – 41)	16 (16 – 16)	37 (15 – 45)	0.654‡
Lispro protamina Mix	249 (138.5 – 436.5)	112 (112 – 112)	333 (165 – 540)	0.179‡
Losartan				0.807*
No	79 (72.48%)	12 (75.00%)	67 (72.04%)	
Si	30 (27.52%)	4 (25.00%)	26 (27.96%)	
Dosis Losartan	100 (100 – 100)	100 (75 – 100)	100 (100 – 100)	0.933‡
Losartan	658.33 ± 338.11	712.5 ± 356.77	650 ± 341.76	0.737§
Telmisartan				0.853*
No	108 (99.08%)	16 (100%)	92 (98.92%)	
Si	1 (0.92%)	--	1 (1.08%)	
Enalapril				0.608*
No	100 (91.74%)	15 (93.75%)	85 (91.40%)	
Si	9 (8.26%)	1 (6.25%)	8 (8.60%)	
Dosis Enalapril	20 (20 – 20)	20 (20 – 20)	20 (15 – 20)	0.593‡
Enalapril	160 (100 – 220)	160 (160 – 160)	160 (80 – 230)	1.000‡
Captopril				0.853*
No	108 (99.08%)	16 (100%)	92 (98.92%)	
Si	1 (0.92%)	--	1 (1.08%)	

Metoprolol No Si	100 (91.74%) 9 (8.26%)	16 (100%) --	84 (90.32%) 9 (9.68%)	0.226*
Amlodipino No Si	102 (93.58%) 7 (6.42%)	16 (100%) --	86 (92.47%) 7 (7.53%)	0.318*
Hidroclorotiazida No Si	102 (93.58%) 7 (6.42%)	14 (87.50%) 2 (12.50%)	88 (94.62%) 5 (5.38%)	0.273*
Dosis Hidroclorotiazida	25 (25 – 25)	25 (25 – 25)	25 (25 – 25)	1.000‡
Hidroclorotiazida	150 (50 – 225)	162.5 (150 – 175)	75 (50 – 225)	0.693‡
Furosemida No Si	106 (97.25%) 3 (2.75%)	16 (100%) --	90 (96.77%) 3 (3.23%)	0.618*
Espironolactona No Si	108 (99.08%) 1 (0.92%)	16 (100%) --	92 (98.92%) 1 (1.08%)	0.853*
Pentoxifilina No Si	105 (96.33%) 4 (3.67%)	16 (100%) --	89 (95.70%) 4 (4.30%)	0.525*
Bezafibrato No Si	72 (66.06%) 37 (33.94%)	12 (75.00%) 4 (25.00%)	60 (64.52%) 33 (35.48%)	0.304*
Dosis Bezafibrato	200 (200 – 400)	200 (200 – 300)	200 (200 – 400)	0.800‡
Bezafibrato	800 (400 – 1200)	1200 (1000 – 1700)	600 (300 – 1200)	0.103‡
Atorvastatina No Si	93 (85.32%) 16 (14.68%)	12 (75.00%) 4 (25.00%)	81 (87.10%) 12 (12.90%)	0.185*
Dosis Atorvastatina	20 (20 – 20)	20 (20 – 20)	20 (20 – 20)	0.399‡
Atorvastatina	100 (40 – 200)	130 (80 – 200)	80 (20 – 190)	0.461‡
Pravastatina No Si	93 (85.32%) 16 (14.68%)	14 (87.50%) 2 (12.50%)	79 (84.95%) 14 (15.05%)	0.572*
Dosis Pravastatina	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0.705‡
Pravastatina	40 (15 – 75)	60 (10 – 110)	40 (20 – 60)	0.935‡
Ezetimiba No Si	107 (98.17%) 2 (1.83%)	16 (100%) --	91 (97.85%) 2 (2.15%)	0.727*
Nifedipino No Si	108 (99.08%) 1 (0.92%)	16 (100%) --	92 (98.92%) 1 (1.08%)	0.853*
Prazosina No Si	107 (98.17%) 2 (1.83%)	16 (100%) --	91 (97.85%) 2 (2.15%)	0.727*

Alopurinol No Si	103 (94.50%) 6 (5.50%)	16 (100%) --	87 (93.55%) 6 (6.45%)	0.376*
Complejo B No Si	63 (57.80%) 46 (42.20%)	6 (37.50%) 10 (62.50%)	57 (61.29%) 36 (38.71%)	0.067†
Dosis Complejo B	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	1.000‡
Complejo B	300 (200 – 500)	550 (300 – 600)	300 (200 – 450)	0.059‡
Calcitriol No Si	56 (51.38%) 53 (48.62%)	10 (62.50%) 6 (37.50%)	46 (49.46%) 47 (50.54%)	0.335†
Dosis Calcitriol	0.25 (0.25 – 0.25)	0.25 (0.25 – 0.25)	0.25 (0.25 – 0.25)	1.000‡
Calcitriol	0.75 (0.50 – 1)	0.75 (0.25 – 1)	0.75 (0.5 – 1)	0.965‡
Polivitaminas No Si	86 (78.90%) 23 (21.10%)	13 (81.25%) 3 (18.75%)	73 (78.49%) 20 (21.51%)	0.551*
Dosis Polivitaminas	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	1.000‡
Polivitaminas	3 (1 – 5)	5 (3 – 6)	2 (1 – 5)	0.135‡
Naproxeno No Si	104 (95.41%) 5 (4.59%)	15 (93.75%) 1 (6.25%)	89 (95.70%) 4 (4.30%)	0.555*
Dosis Naproxeno	500 (250 – 500)	500 (500 – 500)	375 (250 – 625)	0.709‡
Naproxeno	500 (500 – 750)	500 (500 – 500)	625 (375 – 1125)	0.716‡
Diclofenaco No Si	92 (84.40%) 17 (15.60%)	13 (81.25%) 3 (18.75%)	79 (84.95%) 14 (15.05%)	0.473*
Dosis Diclofenaco	100 (100 – 100)	200 (100 – 200)	100 (100 – 100)	0.017‡
Diclofenaco	200 (100 – 200)	200 (200 – 200)	150 (100 – 300)	0.547‡
Piroxicam No Si	107 (98.17%) 2 (1.83%)	16 (100%) --	91 (97.85%) 2 (2.15%)	0.727*
Sulindaco No Si	103 (94.50%) 6 (5.50%)	16 (100%) --	87 (93.55%) 6 (6.45%)	0.376*
Indometacina No Si	106 (97.25%) 3 (2.75%)	16 (100%) --	90 (96.77%) 3 (3.23%)	0.618*
Paracetamol No Si	89 (81.65%) 20 (18.35%)	13 (81.25%) 3 (18.75%)	76 (81.72%) 17 (18.28%)	0.599*
Dosis Paracetamol	1500 (500 – 1500)	1500 (500 – 1500)	1500 (500 – 1500)	0.908‡

Paracetamol	1500 (750 – 1500)	1500 (500 – 1500)	1500 (1000 – 1500)	0.769‡
Valproato de Mg				0.853*
No	108 (99.08%)	16 (100%)	92 (98.92%)	
Si	1 (0.92%)	--	1 (1.08%)	
Pentoxifilina				0.475*
No	105 (96.33%)	15 (93.75%)	90 (96.77%)	
Si	4 (3.67%)	1 (6.25%)	3 (3.23%)	
Dosis Pentoxifilina	400 (400 – 600)	400 (400 – 400)	400 (400 – 400)	1.000‡
Pentoxifilina	2600 (400 – 6000)	2400 (2400 – 2400)	1200 (400 – 2400)	0.345‡
AAS				0.496*
No	98 (89.91%)	15 (93.75%)	83 (89.25%)	
Si	11 (10.09%)	1 (6.25%)	10 (10.75%)	
Dosis AAS	150 (150 – 150)	150 (150 – 150)	150 (150 – 150)	1.000‡
AAS	600 (150 – 900)	750 (750 – 750)	525 (150 – 900)	0.628‡
*Exacta de Fisher, † Chi cuadrado, ‡Kruskalwallis, §ANOVA				

En el análisis crudo, la esteatosis hepática se asoció significativamente con dislipidemia (OR 6.86; IC 95% 1.82–25.7; $p = 0.004$) y obesidad (OR 44.1; IC 95% 4.09–473; $p = 0.002$). El uso de estatinas mostró una asociación inversa (OR 0.30; IC 95% 0.09–0.90; $p = 0.032$), mientras que la presión arterial media presentó una tendencia positiva (OR 1.06; $p=0.077$). El tiempo de evolución de la diabetes mostró una asociación inversa (OR 0.92; $p=0.012$).

En el modelo ajustado, permanecieron como factores independienre la dislipidemia (OR 34.3; IC 95% 2.42-487; $p=0.009$), la obesidad (OR 129.9; IC 95% 1.91-8819; $p=0.024$) y la presión arterial media (OR 1.13; IC 95% 1.00-1.28; $p=0.041$). El uso de estatinas mantuvo una fuerte asociación inversa (OR 0.02; IC 0.01-0.22; $p=0.002$).

No se observaron asociaciones independientes con edad, sexo, control glucémico ni uso de metformina (Tabla 10).

Tabla 10. Modelo crudo y ajustado de factores asociados a esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Módulo DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, Jiutepec, Morelos.						
Variable	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	OR	Valor p	IC 95%	OR	Valor p	IC 95%
Edad	0.97	0.310	0.92-1.02	1.00	0.869	0.91-1.11
Sexo	1.80	0.285	0.61-5.33	2.61	0.275	0.46-14.6
Tiempo de padecer DMT2	0.92	0.012	0.87-0.98	0.90	0.093	0.81-1.02
Hipertensión Arterial	0.97	0.956	0.33-2.82	0.63	0.655	0.08-4.67

Estado nutricional						
- Sobrepeso	2.4	0.247	0.54-10.5	7.95	0.131	0.53-117
- Obesidad	44.1	0.002	4.09-473	129.9	0.024	1.91-881
Circunferencia cintura	3.34	0.115	0.74-15	1.43	0.805	0.08-25.7
Presión Arterial Media	1.06	0.077	0.99-1.13	1.13	0.041	1.00-1.28
Control glucémico	0.46	0.254	0.12-1.74	0.20	0.216	0.02-2.50
Dislipidemia	6.86	0.004	1.82-25.7	34.3	0.009	2.42-487
Bezafibrato	1.00	0.417	0.99-1.00	1.04	0.968	0.11-9.86
Estatinas	0.3	0.032	0.09-0.90	0.02	0.002	0.01-0.22
Metformina	0.87	0.874	0.17-4.32	0.48	0.603	0.03-7.64
*Modelo múltiple ajustado por edad, sexo, tiempo de padecer DMT2, hipertensión arterial sistémica, estado nutricional, circunferencia cintura, presión arterial media, control glucémico, dislipidemia, uso de bezafibrato, estatinas y metformina. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. DMT2: Diabetes mellitus tipo 2						

14. DISCUSIÓN

En el análisis descriptivo de nuestro estudio en pacientes con DMT2 del Módulo DiabetIMSS de la UMF No. 3 se observaron diferencias claras en el perfil cardiometabólico entre quienes presentaron esteatosis hepática y quienes no. La edad y el sexo no discriminaron la presencia de esteatosis. En cambio, los indicadores de adiposidad y distribución central de grasa mostraron diferencias sistemáticas: el peso, el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura fueron mayores en el grupo con esteatosis, y la presión arterial media y, en menor medida, la diastólica, también resultaron más altas. Este patrón se acompañó de un perfil lipídico más aterogénico, con triglicéridos, colesterol total y VLDL superiores en quienes tenían esteatosis, mientras que HDL y LDL no mostraron diferencias relevantes. Las enzimas hepáticas (ALT, AST) no difirieron de manera significativa, lo que es compatible con la heterogeneidad de la actividad necroinflamatoria y el hecho de que muchas personas con enfermedad de hígado graso no alcohólico cursan con transaminasas normales. La función renal fue globalmente similar. En cuanto a estilos de vida, ni el consumo energético estimado ni la actividad física expresada en METs diferenciaron de forma significativa a los grupos, con medianas de 1866.9 kcal frente a 1798.6 kcal y de 32 METs frente a 26.5 METs, respectivamente, y amplios solapamientos de los rangos intercuartílicos; estos hallazgos apuntan a efectos modestos, potencialmente enmascarados por la variabilidad interindividual y por el tamaño muestral del grupo sin esteatosis. En la farmacoterapia, la mayoría de los fármacos antidiabéticos y antihipertensivos no mostraron diferencias consistentes en uso, dosis o carga; cuando aparecieron diferencias en bivariado, su interpretación clínica fue limitada y susceptible de confusión por indicación.

El conjunto de resultados describe, por tanto, a la persona con diabetes tipo 2 que vive con esteatosis como portadora de una mayor carga adiposa y de un entorno hemodinámico y lipídico desfavorable, coherente con la noción de que la EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Este marco ayuda a interpretar la evidencia sobre metformina y EHGNA. Aunque la metformina no está aprobada específicamente para tratar la EHGNA, continúa siendo primera línea en DMT2 y ha sido ampliamente estudiada por sus posibles beneficios hepáticos complementarios (52). Metaanálisis recientes reportan reducciones modestas de ALT y AST, disminución del IMC y mejoría de la sensibilidad a la insulina, con impacto limitado y no consistente sobre la histología (53). En términos mecanísticos, la activación de AMPK inducida por metformina reduce la lipogénesis

hepática, favorece la oxidación de ácidos grasos y atenúa el estrés oxidativo; también modula ACC y HMG-CoA reductasa e interactúa con SREBP-1c, disminuyendo la expresión de genes lipogénicos (53, 56). Adicionalmente, se ha documentado incremento de adiponectina sérica durante el tratamiento, hormona que favorece la sensibilidad a la insulina y ejerce efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos (54). Aun así, las guías AASLD y EASL no recomiendan su uso rutinario como terapéutico específico para EHGNA, fuera del claro beneficio metabólico en personas con DMT2 (3, 43), y algunas mejoras de transaminasas podrían estar mediadas por la pérdida ponderal asociada al fármaco (46, 55).

La literatura clínica refleja resultados heterogéneos, consistentes con un efecto principalmente metabólico. En población no obesa con EHGNA, Zhuang describió reducciones significativas de IMC, HOMA-IR, triglicéridos, ALT, AST y chemerina tras seis meses de metformina, y confirmó asociación de chemerina, triglicéridos y ALT con EHGNA en regresión logística (61). Una revisión de Rouabhia señaló mejoras de enzimas hepáticas en horizontes de 2 a 12 meses, pero evidencia insuficiente de cambios histológicos concluyentes, recomendando ensayos controlados que incorporen desenlaces histológicos definidos (62). De forma similar, Doycheva reportó mejoría del ballooning hepatocelular especialmente en pediatría y en adultos que lograron pérdida de peso y normalización de transaminasas, subrayando la necesidad de demostrar beneficios sostenidos a largo plazo (63). En un ECA, Haukeland no halló diferencias frente a placebo en tomografía, transaminasas, resistencia a la insulina o inflamación, aunque sí observó reducción de peso, colesterol total, LDL-C, glucosa y HbA1c (64). Marchesini, por su parte, comunicó normalización de transaminasas en 50% tras cuatro meses de metformina, con mejoría de la sensibilidad a la insulina y reducción del volumen hepático, superando a la dieta sola (65). En suma, los datos apoyan la metformina como coadyuvante valioso en DMT2, más que como terapéutico anti-esteatótico directo (3, 43, 46, 52-56).

Los modelos de regresión logística de nuestro estudio refuerzan este encuadre. En el análisis crudo, obesidad y dislipidemia se asociaron fuertemente con la esteatosis, y la presión arterial media mostró una tendencia positiva. El tiempo con DMT2 se asoció inversamente en crudo, hallazgo no esperado que probablemente refleja el tamaño pequeño del grupo sin esteatosis, la asimetría de las distribuciones y la confusión por otros componentes metabólicos. Tras el ajuste, persistieron como factores independientes la dislipidemia, la obesidad y la presión arterial media, con razones de momios de gran

magnitud pero intervalos de confianza amplios, indicativos de imprecisión. La asociación inversa del uso de estatinas también se mantuvo en el modelo ajustado, compatible con mejora del medio lipotóxico e inflamatorio sistémico, aunque susceptible de confusión por indicación. Variables como edad, sexo, circunferencia de cintura, diagnóstico de hipertensión, control glucémico, bezafibrato y metformina no mostraron asociación independiente. En conjunto, los modelos sugieren que el riesgo de esteatosis en DMT2 está impulsado por la combinación de exceso de adiposidad, dislipidemia y carga hemodinámica, más que por la exposición a fármacos antidiabéticos específicos; ello armoniza con la evidencia y las guías actuales (3, 43).

Los hallazgos del presente estudio se alinean con la evidencia reciente que reconoce a la obesidad, la dislipidemia y la presión arterial como los determinantes más consistentes de la esteatosis hepática en personas con diabetes mellitus tipo 2. En la serie revisada por Pinyopornpanish y colaboradores (2021), se confirma que los pacientes con diabetes constituyen el subgrupo de mayor riesgo de progresión a enfermedad hepática avanzada, y que el exceso de grasa corporal y las alteraciones lipídicas continúan siendo los factores más estrechamente vinculados al desarrollo de hígado graso no alcohólico, independientemente del control glucémico o del tipo de tratamiento antidiabético utilizado (79).

En este contexto, los resultados del presente trabajo —donde la adiposidad, la dislipidemia y la presión arterial media se asociaron de manera independiente con la presencia de esteatosis— reafirman el papel central del síndrome metabólico en la génesis de la enfermedad. La ausencia de diferencias significativas en el consumo energético o la actividad física sugiere que el impacto de los estilos de vida puede verse modulado por factores metabólicos acumulativos o por la variabilidad individual en la composición corporal, coincidencia que también ha sido señalada en revisiones recientes. Flores-Estrada *et al.* (2025) destacan que, aunque la modificación de hábitos es el eje del tratamiento, la carga metabólica global —particularmente el exceso de tejido adiposo visceral y la resistencia a la insulina— sigue siendo el principal determinante clínico y terapéutico en la población mexicana (52).

En cuanto al uso de metformina, la evidencia actual mantiene una posición prudente. Si bien numerosos estudios observacionales han mostrado reducciones leves de transaminasas o del índice de masa corporal, no se han documentado mejoras histológicas

sostenidas ni efectos directos sobre la esteatosis. Flores-Estrada y colaboradores (2025) señalan que los beneficios de la metformina en pacientes con NAFLD y diabetes parecen explicarse por su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y el perfil glucémico, más que por una acción hepatoprotectora específica. En concordancia, Pinyopornpanish (2021) reporta resultados heterogéneos en pacientes diabéticos tratados con metformina, con reducciones modestas de ALT y AST, pero sin diferencias relevantes en el contenido de grasa hepática o la fibrosis (79).

Asimismo, el hallazgo en este estudio de una ausencia de asociación independiente entre el uso de metformina y la presencia de esteatosis es coherente con la literatura contemporánea: su utilidad se mantiene principalmente en el control metabólico global y no como terapia dirigida para la EHGNA. Smalls y Hailemeskel (2024) subrayan, además, que persiste entre los profesionales de la salud un conocimiento limitado sobre la aplicación de metformina fuera del contexto glucémico, lo que refuerza la necesidad de educación médica continua y de criterios unificados sobre su papel en el abordaje integral de esta enfermedad (80).

En contraste, la asociación inversa observada con el uso de estatinas en el modelo ajustado concuerda con reportes que describen un posible efecto protector de estos fármacos sobre la inflamación y el estrés lipotóxico hepático. Aunque su indicación sigue centrada en la prevención cardiovascular, diversos autores coinciden en que la mejoría del perfil lipídico y la reducción de la inflamación sistémica podrían atenuar la progresión de la esteatosis y sus complicaciones.

En conjunto, los resultados de este estudio respaldan la interpretación de la EHGNA como manifestación hepática del síndrome metabólico, donde la interacción entre obesidad, dislipidemia y carga hemodinámica define el riesgo de afectación hepática más allá de la glucemia o de la farmacoterapia empleada. Por tanto, las estrategias de manejo deben priorizar la reducción sostenida del peso corporal, la optimización del perfil lipídico y el control de la presión arterial, manteniendo la metformina como pilar del tratamiento de la diabetes tipo 2 por sus beneficios metabólicos integrales, pero no como agente específico para revertir la esteatosis.

En este mismo sentido, resulta adecuado informar sobre los hallazgos de nuevas terapias dirigidas específicamente a la esteatohepatitis, como el resmetirom, que es un agonista

selectivo del receptor beta de la hormona tiroidea con acción hepatoespecífica. A diferencia de la metformina —cuyo efecto es predominantemente metabólico sistémico—, el resmetirom ha demostrado, de acuerdo a ensayos clínicos de fase II y III, una reducción significativa del contenido de grasa hepática, mejoría de biomarcadores de inflamación y, de manera relevante, impacto sobre cambios histológicos, incluyendo la resolución de la esteatohepatitis y mejoría de la fibrosis (81, 82). Este contraste en el tratamiento refuerza la interpretación de nuestros resultados, en donde la ausencia de asociación independiente entre la metformina y la EHGNA sugiere que la modificación en la historia natural de la misma requiere de intervenciones con objetivos más específicos en el metabolismo hepático. Asimismo, la evidencia reciente posiciona al resmetirom como la primera terapia con aprobación regulatoria orientada a EHGNA con fibrosis, lo que redefine el paradigma de tratamiento desde un enfoque exclusivamente cardiometabólico hacia uno enfocado al hígado (83, 84). No obstante, su implementación plantea retos en términos de accesos, selección de pacientes y evaluación de desenlaces a largo plazo, por lo que actualmente los hallazgos de este estudio continúan respaldando que el abordaje integral del riesgo metabólico sigue siendo el pilar fundamental, mientras las terapias dirigidas como resmetirom se consolidan dentro de algoritmos clínicos más específicos.

Las fortalezas del estudio incluyen el enfoque en población derechohabiente tratada en un programa estructurado para DMT2, el uso de un análisis multivariable que incorpora variables clínicas, antropométricas, lipídicas y de tratamiento, y la evaluación concurrente de ingesta energética y actividad física. La coherencia entre el patrón descriptivo y los resultados del modelo ajustado, así como la alineación con la fisiopatología y con la literatura externa, respaldan la validez interna de las conclusiones.

Entre las debilidades y limitaciones destacan el desbalance de tamaños entre grupos (n reducido en el grupo sin esteatosis), que incrementa la varianza y puede generar intervalos muy amplios y razones de momios inestables; el riesgo de sesgo por celdas escasas y de separación en algunas categorías; la posibilidad de colinealidad entre métricas de adiposidad y lípidos; y el carácter observacional, que impide establecer causalidad. La medición de dieta y actividad física, si se realizó por autorreporte, es susceptible de sesgo de memoria y subregistro. La ausencia de desenlaces histológicos limita la inferencia sobre actividad y fibrosis; además, no se puede descartar confusión residual por variables no medidas, como patrones detallados de dieta, cronobiología del sueño o actividad física

objetiva. Finalmente, la generalización de los hallazgos se circunscribe a población similar atendida en el primer nivel.

En términos prácticos, los resultados apoyan priorizar intervenciones que reduzcan de forma sostenida el exceso adiposo, optimicen el perfil lipídico y controlen la presión arterial, integradas al manejo estándar de la DMT2. La metformina mantiene su papel por beneficios metabólicos y posible mejoría bioquímica hepática, sin evidencia suficiente para considerarla tratamiento específico de EHGNA fuera de la indicación por diabetes (3, 43, 52, 53). Futuros estudios con tamaños muestrales mayores, mediciones objetivas de estilo de vida y desenlaces histológicos, así como modelos que exploren colinealidad e interacciones, permitirán estimaciones más precisas y una mejor traslación a la práctica clínica.

15. CONCLUSION

En este estudio de personas con diabetes mellitus tipo 2, el uso de metformina fue frecuente, pero no se asoció de forma independiente con menor probabilidad de esteatosis en los modelos ajustados. Nuestros hallazgos refuerzan que el riesgo de enfermedad de hígado graso no alcohólico se explica principalmente por la combinación de obesidad, dislipidemia y mayor carga hemodinámica, más que por la exposición a antidiabéticos específicos. En consecuencia, la metformina debe mantenerse como base del tratamiento hipoglucemiante por su perfil de eficacia y seguridad cardiometabólica, sin considerarse por sí sola una terapia dirigida contra la esteatosis.

La evidencia externa es congruente con este resultado. Aunque la metformina puede reducir moderadamente ALT/AST, el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina, su impacto directo y consistente sobre la histología hepática es limitado; su mecanismo plausible —activación de AMPK con inhibición de lipogénesis y favorecimiento de la oxidación de ácidos grasos— respalda beneficios metabólicos más que un efecto antiesteatótico específico. Las guías contemporáneas no recomiendan su uso rutinario como tratamiento de la EHGNA fuera de la indicación por diabetes, lo que armoniza con la ausencia de asociación independiente observada en nuestro análisis. Además, parte de las mejorías bioquímicas descritas podrían estar mediadas por la pérdida ponderal inducida por el propio fármaco y por cambios concomitantes en el estilo de vida.

Para la práctica clínica y la divulgación científica, estos datos apoyan una estrategia centrada en la modificación intensiva del riesgo cardiometabólico: reducción de peso sostenida, optimización del perfil lipídico y control estricto de la presión arterial, integrados al tratamiento estándar de la diabetes, en el que la metformina conserva un papel protagónico como sensibilizador a la insulina y coadyuvante metabólico, pero no como tratamiento específico de la EHGNA. La heterogeneidad de resultados en la literatura —con ensayos y revisiones que muestran beneficios metabólicos y bioquímicos, pero sin consistencia histológica— subraya la necesidad de ensayos aleatorizados con desenlaces histológicos bien definidos, tamaños muestrales adecuados y control de colinealidad y confusión, para precisar el verdadero efecto de la metformina sobre la historia natural de la enfermedad.

En la población estudiada con diabetes mellitus tipo 2, el uso de metformina fue frecuente; sin embargo, no se identificó una asociación independiente con la presencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico ni con sus componentes [esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis, (estos dos últimos por no estar presentes en la población estudiada)] tras el ajuste por variables de confusión. La EHGNA mostró una relación más estrecha con factores cardiometabólicos como obesidad, dislipidemia y carga hemodinámica, lo que respalda su carácter multifactorial.

Asimismo, se documentó la frecuencia de EHGNA y se caracterizó a la población y su farmacoterapia, evidenciando que el tratamiento antidiabético, incluida la metformina, no constituye por sí mismo un factor determinante en la evolución hepática. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia científica actual, que señala que, aunque la metformina tiene beneficios metabólicos y puede mejorar parámetros bioquímicos, su efecto sobre la histología hepática es limitado. En consecuencia, la metformina no parece ser una terapia específica para la EHGNA.

16. PERSPECTIVAS

Los hallazgos de este estudio subrayan la necesidad de integrar la farmacoterapia de la diabetes mellitus tipo 2 con un enfoque centrado en la reducción del riesgo hepático. Se vislumbra el desarrollo de protocolos que prioricen la optimización del perfil lipídico, el control de la presión arterial y la reducción de la adiposidad, complementando el uso de metformina con estrategias que demuestren un efecto antiesteatótico específico. Asimismo, es prioritario impulsar estudios multicéntricos que incluyan biomarcadores hepáticos y técnicas de imagen avanzadas para evaluar la respuesta terapéutica de manera objetiva y longitudinal.

Desde la perspectiva de médico familiar en el primer nivel de atención, se abre la oportunidad de fortalecer el papel de la atención primaria en la detección temprana de la esteatosis hepática en personas con diabetes mellitus tipo 2. Como se sabe, una gran proporción de la población en nuestro país padece enfermedades crónico-degenerativas y presenta alteraciones en el metabolismo, lo que resalta la importancia de incorporar el tamizaje de función hepática en la población con factores de riesgo, favoreciendo la identificación temprana y la prevención de complicaciones. Esto implica consolidar intervenciones educativas y de cambio de estilo de vida que contribuyan a la reducción sostenida de peso, la mejora del control metabólico y la prevención de la progresión hacia formas más graves de enfermedad hepática. Además, se destaca la necesidad de capacitación continua del personal de salud para reconocer el papel de los factores hemodinámicos, como la presión arterial media, en el riesgo de progresión de la EHGNA.

Los resultados impulsan la perspectiva de fortalecer líneas de investigación traslacional que integren la medicina familiar y la farmacia hospitalaria, enfocándose en estrategias costo-efectivas para la prevención y manejo integral de la EHGNA en personas con diabetes mellitus tipo 2. Esto incluye la creación de redes de colaboración entre unidades de primer y segundo nivel de atención, así como con áreas de especialidad en gastroenterología o hepatología y farmacología clínica, para generar evidencia local aplicable a la toma de decisiones clínicas y de políticas de salud.

Finalmente, la experiencia derivada de este proyecto reafirma la importancia de formar recursos humanos con competencias en investigación clínica y epidemiológica que

contribuyan a la mejora continua de la práctica asistencial y a la generación de evidencia que impacte de manera directa en la salud de la población derechohabiente.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Filozof C, Goldstein BJ, Williams RN, Sanyal A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in Development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval Pathway. *Drugs*. 2015;75(12):1373-92.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014 e1.
3. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542.
4. Brea A, Mosquera D, Mostaza JM, Aranda JL, Argimón J, Sanclemente C, et al. Hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y riesgo cardiovascular [Hypertriglyceridemia, hepatic steatosis and cardiovascular risk]. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23(2):72-7.
5. Bhopale KK, Srinivasan MP. Therapeutics for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Livers*. 2023;3(4):597-617.
6. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(26):447-52.
7. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Seattle, Washington USA: University of Whashington; 2017 [cited 2019 08 January]. Available from: <http://www.healthdata.org/>.
9. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (ENSANUT 2022). Cuernavaca, Morelos2022.
10. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, Escobedo-de la Peña J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir*. 2012;80:128-33.
11. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe M. [An update on non-alcoholic fatty liver disease]. *Rev Invest Clin*. 2004;56(1):72-82.
12. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):22933-66.
13. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes Brussels, Belgium: FID; 2014. Available from: www.idf.org/diabetesatlas.
14. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública de México*. 2013;55:s129-s36.
15. Menke A, Rust KF, Fradkin J, Cheng YJ, Cowie CC. Associations Between Trends in Race/Ethnicity, Aging, and Body Mass Index With Diabetes Prevalence in the United StatesA Series of Cross-sectional StudiesIncrease in Diabetes Prevalence Over Time. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(5):328-35.
16. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID 11ª edición. Brussels, Belgium: FID; 2025.
17. Gutiérrez JP, Rivera-Domarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.

18. Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Acosta L, Gaona-Pineda E, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016). Informe final de resultados. Cuernavaca Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016.
19. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(2):372-82.
20. Balta S. Atherosclerosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Angiology*. 2022;73(8):701-11.
21. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119.
22. Martínez-Hernández Antonio Francisco C-AR. "Prevalencia y comorbilidad de dislipidemias en el primer nivel de atención". *Rev Med Instituto Mexicano Seguro Social*. 2007;45 (5): 469-75.
23. NOM-037-SSA2-2002 NOM. "Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias". 2002.
24. Olaiz-Fernández G R-DJ, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor. "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006". Instituto Nacional de Salud Pública. 2006.
25. "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, Morelos". Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud. 2007.
26. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso Ginebra, Suiza: OMS; 2025 [cited 2025 03 de Julio]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
27. National Cholesterol Education Program NH, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 02-5215. 2002.
28. Córdova Pluma Victor Huggo AOG, Cantú Gómez Amanda. "Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte)". *Medicina Interna de México* Volumen 25, núm 1. 2009:38-57.
29. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
30. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1769-77.
31. Carrillo Espera Raúl MBJ. "Hígado graso y Esteatohepatitis no alcohólica". *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, Vol 54, No 3. 2011.
32. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Esteatohepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(9):628-48.
33. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018;24(7):908-22.
34. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764-74.e1.
35. Barba EJ. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(4):216-32.

36. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(1):37-46.
37. Ravaioli F, Dajti E, Mantovani A, Newsome PN, Targher G, Colecchia A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with fibrotic non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023;72(7):1399-409.
38. Garcia Himmelstine L. "El ultrasonido Diagnostico, Medicina Interna Tomo I". Mexico: Meragraf S.A de C.V; 2005.
39. Cequera A, Garcia de Leon Mendez MC. [Biomarkers for liver fibrosis: advances, advantages and disadvantages]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79(3):187-99.
40. Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, Ratzu V, Poynard T. FibroMAX: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn.* 2007;7(5):481-90.
41. Munteanu M, Ratzu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17(2):187-91.
42. S.A.S. B. FibroMax Paris, Francia.: BioPredictive; 2005 [cited 2019 06 January]. Available from: <https://www.biopredictive.com/es/>.
43. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-835.
44. Uzcátegui Lilia R GÁJ, Martínez Dasy, Gómez-Pérez Roald. "Factores de riesgo para síndrome metabólico en pacientes con hígado graso". *MedULA, Revista de Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes Vol 17 Nº 1.* 2008.
45. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1835-48.
46. Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Kearney ML, Crissey JM, et al. Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(3):E300-10.
47. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3):220-8.
48. Wei S, Wang L, Evans PC, Xu S. NAFLD and NASH: etiology, targets and emerging therapies. *Drug Discov Today.* 2024;29(3):103910.
49. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
50. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Jiménez-Ridruejo JM, García-Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(7):409-20.
51. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2010.
52. Flores-Estrada JJ, Pinto-García LJ, Nájera-García N, Marché-Fernández OA, Cáceres-Carranza FJ. Metformin in the management of non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Cardiovas Metab Sci.* 2025;36(1):51-7.
53. Huang Y, Wang X, Yan C, Li C, Zhang L, Zhang L, et al. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(43):e31437.

54. Shargorodsky M, Omelchenko E, Matas Z, Boaz M, Gavish D. Relation between augmentation index and adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: effects beyond glucose lowering? *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:61.
55. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):3-14.
56. Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med*. 2015;9(2):173-86.
57. Moreno-Andrés D. AMPK, UBICUITINACIÓN Y PROTEASOMA. Valencia: Universidad de Valencia 2009.
58. Zhao Y, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H, Takahashi H. Pioglitazone on nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of 15 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31508.
59. Schmilovitz-Weiss H, Hochhauser E, Cohen M, Chepurko Y, Yitzhaki S, Grossman E, et al. Rosiglitazone and bezafibrate modulate gene expression in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease--a historical prospective. *Lipids Health Dis*. 2013;12:41.
60. Feng B, Li F, Lan Y, Wang X, Chen S, Yang C, et al. Statin Use and Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on Ultrasonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(5):e1367-e76.
61. Zhuang X, Sun F, Li L, Jiang D, Li X, Sun A, et al. Therapeutic Effect of Metformin on Chemerin in Non-Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Clin Lab*. 2015;61(10):1409-14.
62. Rouabhia S, Milic N, Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(4):343-9.
63. Doycheva I, Loomba R. Effect of metformin on ballooning degeneration in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): when to use metformin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Ther*. 2014;31(1):30-43.
64. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853-60.
65. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358(9285):893-4.
66. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
67. Pita FS. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria*. 1996;3:1-6.
68. Argimon-Pallás J, Jiménez-Villa J. Tamaño de la Muestra. In: Elsevier, editor. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Tercera ed. Madrid, España: Gráficas Hermanos Gómez; 2004. p. 404.
69. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
70. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.
71. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, Ostos ME, Esquivel MU. [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71(4):453-9.

72. Madrazo NM, Ruiz EG, De Mucha MR. Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos biológico-infecciosos, tóxico-peligrosos en unidades de atención médica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1996.
73. NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos, (2011).
74. NOM-156-SSA1-1996, Salud Ambiental. Requisitos técnicos para las instalaciones en establecimientos de diagnóstico médico con rayos x., (1996).
75. NOM-157-SSA1-1996, Salud Ambiental. Protección y seguridad radiológica en el diagnóstico médico con rayos x, (1996).
76. NOM-158-SSA1-1996, Salud Ambiental. Especificaciones técnicas para equipos de diagnóstico médico con rayos x, (1996).
77. NOM-229-SSA1-2002, Salud Ambiental. Requisitos técnicos para las instalaciones, responsabilidades sanitarias, especificaciones técnicas para los equipos y protección radiológica en establecimientos de diagnóstico médico con rayos x, (2002).
78. NOM-028-SSA3-2012, Regulación de los servicios de salud. Para la práctica de la ultrasonografía diagnóstica, (2012).
79. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver*. 2021;15(6):827-40.
80. Smalls T, Hailemeskel B. Metformin use review in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NFLDA) and students survey. *International Journal of Scholarly Research in Biology and Pharmacy*. 2024;4:023-41.
81. Dutta D, Kamrul-Hasan ABM, Mondal E, Nagendra L, Joshi A, Bhattacharya S. Role of Resmetirom, a Liver-Directed, Thyroid Hormone Receptor Beta-Selective Agonist, in Managing Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Practice*. 2024;30(7):631-8.
82. Suvarna R, Shetty S, Pappachan JM. Efficacy and safety of Resmetirom, a selective thyroid hormone receptor- β agonist, in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):19790.
83. Van Kleef LA, Michel M, Alkhouri N, Brouwer WP, Schattenberg JM. Resmetirom: An Update on Therapy for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH). *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:559331.
84. Arvanitakis K, Koufakis T, Cholongitas E, Francque S, Germanidis G. Insights into the results of Resmetirom trials: Can a thyroid hormone receptor agonist be the holy grail of MASH therapy? *Pharmacology & Therapeutics*. 2025;268:108811.

ANEXO 1. FICHA CLINICA**FOLIO:****USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO
ALCOHOLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2****1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

Nombre: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento:
dd mm aaaaSexo: 1. Masculino () 2. Femenino () NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL:

Consultorio: _____ Turno: _____

DOMICILIO: Calle: _____
Colonia: _____
Municipio: _____
Teléfono: _____
Teléfono del trabajo: _____ESTADO CIVIL:
1. Soltero (a) 4. Divorciado (a)
2. Casado (a) 5. Viudo (a)
3. Unión libre 6. Separado (a)ESCOLARIDAD:
0. Analfabeta 5. Bachillerato incompleto
1. Primaria incompleta 6. Bachillerato completo
2. Primaria completa 7. Licenciatura incompleta
3. Secundaria incompleta 8. Licenciatura completa
4. Secundaria completa 9. PosgradoOCUPACIÓN:
0. Sin oficio 4. Empleado

1. Hogar
2. Campesino
3. Obrero

5. Profesionista
6. Comerciante
7. Otros: _____

2. TOXICOMANIAS

ALCOHOLISMO

0. No ()

1. Si ()

TIPO DE BEBIDA:

1. Brandy
2. Tequila
3. Ron
4. Mezcal

5. Cerveza
6. Vino
7. Pulque
8. Otros: _____

CANTIDAD SEMANAL (ml):

--	--	--	--

FRECUENCIA (días por semana):

--	--

1. Diario
2. 2 a 3 días por semana
3. 1 día por semana

4. Cada 15 días
5. Cada mes
6. Menos

TABAQUISMO

0. No ()

1. Si ()

--	--

CANTIDAD SEMANAL:

--	--	--

1. Más de 100
2. 60 a 99

3. 20 a 59
4. Menos de 20

FRECUENCIA (días por semana):

--	--

1. Uno
2. Dos
3. Tres
4. Cuatro

5. Cinco
6. Seis
7. Siete

3. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

DIABETES MELLITUS

TIEMPO DE EVOLUCIÓN (meses)

--	--	--

¿TOMA MEDICAMENTO PARA LA DIABETES MELLITUS?

--	--

0. No ()

1. Si ()

MEDICAMENTO USADO:

1. Metformina

6. Insulina NPH

		-			-		
--	--	---	--	--	---	--	--

2. Glibenclamida
3. Rosiglitazona
4. Pioglitazona
5. Acarbosa

7. Insulina glargina
8. Insulina lispro
9. Otros:

DOSIS DIARIA (mg) 1er.

DOSIS DIARIA (mg) 2do.

DOSIS DIARIA INSULINA (UI)

MESES SIN TRATAMIENTO

¿PADECE HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

0. No () 1. Si ()

TIEMPO DE EVOLUCIÓN (meses)

¿HA TOMADO MEDICAMENTO PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

0. No () 1. Si ()

MEDICAMENTO TOMADO:

 - -

1. Captopril
2. Enalapril
3. Nifedipino
4. Metoprolol
5. Clortalidona

6. Propranolol
7. Telmisartán
8. Losartán
9. Amlodipino
10. Otros:

DOSIS DIARIA (mg) 1er.

DOSIS DIARIA (mg) 2do.

DOSIS DIARIA (mg) 3er

MESES SIN TRATAMIENTO

ENFERMEDADES AGREGADAS

CARDIOPATÍA 0. No ()

1. Si ()

NEFROPATÍA 0. No ()

1. Si ()

NEOPLASIAS 0. No ()

1. Si ()

HEPATITIS VIRAL 0. No ()

1. Si ()

VIH/SIDA	0. No ()	1. Si ()	
----------	-----------	-----------	----------------------

4. EXPLORACIÓN FÍSICA

PESO (kg):	
------------	----------------------

TALLA (cm)	
------------	----------------------

IMC (Kg/m ²)	
--------------------------	----------------------

CONSTITUCIÓN FÍSICA:	
----------------------	----------------------

- | | |
|--------------|------------------|
| 1. Bajo peso | 4. Obesidad GI |
| 2. Normal | 5. Obesidad GII |
| 3. Sobrepeso | 6. Obesidad GIII |

CIRCUNFERENCIA CINTURA (cm)	
-----------------------------	----------------------

CIRCUNFERENCIA CADERA (cm)	
----------------------------	----------------------

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	
--------------------------------------	----------------------

DIASTÓLICA (mmHg)	
-------------------	----------------------

ETAPA CLÍNICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	
--------------------------------------	----------------------

- | | |
|--------------------|------------|
| 0. Normal | 2. Etapa 1 |
| 1. Prehipertensión | 3. Etapa 2 |

FRECUENCIA CARDIACA (latidos por minuto)	
--	----------------------

5. ESTUDIOS PARACLÍNICOS

GLUCOSA EN AYUNO (mg/dL)	
--------------------------	----------------------

TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	
-----------------------	----------------------

COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	
--------------------------	----------------------

COLESTEROL LDL (mg/dL)	
------------------------	----------------------

COLESTEROL HDL (mg/dL)	
------------------------	----------------------

AST/TGO	
---------	----------------------

ALT/TGP	
---------	----------------------

RELACIÓN ALT/AST

--	--

BILIRRUBINA TOTAL

--	--	--	--

BILIRRUBINA DIRECTA

--	--	--	--

BILIRRUBINA INDIRECTA

--	--	--	--

FOSFATASA ALCALINA

--	--	--	--

CREATININA SÉRICA

--	--	--	--

UREA SERICA

--	--	--	--

FILTRADO GLOMERULAR (Cockcroft y Gault)

--	--

USG HEPATICO

--	--

0. Sin esteatosis

2. Esteatosis GII

1. Esteatosis GI

3. Esetatosis GIII

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 2. PROCEDIMIENTO PARA MEDICIÓN SOMATOMETRICA

Los requisitos para la toma de las mediciones somatométricas son:

1. Estar en ayuno por lo menos de 8 horas.
2. Vestir ropa ligera y sin algún material o accesorio que pese (llaves, monedas, anillos, reloj, etc.).
3. Quitar cualquier objeto que traiga en la cabeza, como pasadores, moños, peinados altos, trenzas, etc.
4. Descalzos y sin calcetines.
5. No presentar edema.

Medición de peso

- Se colocará la báscula en una superficie plana, en el piso, en línea vertical a una pared, de modo de que se forme un ángulo de 90° , verificando antes de una medición que la báscula esté en ceros (00).
- Para el registro del peso, la persona deberá pararse en la parte central de la báscula, de espaldas a la pared y estará en posición de firmes, esto es, totalmente derecha, descalza, los pies con los talones juntos y las puntas ligeramente separadas, los brazos deberán colgar paralelos al eje del cuerpo y sin movimiento. La persona a pesar no debe recargarse en la pared.
- El antropometrista deberá estar parado frente a la pantalla en que aparecen los números que registran el peso.
- Se debe pedir a la persona que se va a pesar que no se mueva. Cuando la pantalla esté parpadeando se registra el dato observado en kilogramos y gramos. Por ejemplo: 47.00 kg, 49.50 kg.
- Sólo hasta que el antropometrista haya registrado el dato en su formulario, pedirá a la persona que baje de la báscula.

Medición de talla

El estadímetro se colocará en una pared derecha (que forme un ángulo de 90° con el piso). La escala de 00 se pegará al nivel del piso, con un dibujo de pies. Se sujetará el estadímetro con cinta adhesiva (cinta canela) para fijarlo adecuadamente.

- La talla se medirá de pie, en posición de firmes, de espaldas a la pared, los talones, pantorrillas, glúteos, espalda y cabeza totalmente recargados en la pared.
- La línea media del cuerpo deberá coincidir con la línea media de la cinta del estadímetro.

- El antropometrista estará colocado del lado izquierdo del sujeto.
- El antropometrista, con su mano izquierda, tomará la barbilla del sujeto a fin de controlar la cabeza y orientarla hacia el plano de Frankffort; con su mano derecha deslizará la pieza móvil de manera vertical a la cinta métrica, hasta tocar la parte coronal de la cabeza formando un ángulo de 90°.
- El antropometrista se asegurará de que la posición del sujeto sea la correcta. Registrará el dato observado al décimo centímetro (0.1 cm) más cercano. Por ejemplo: 152.3 cm.

ANEXO 3. PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE MUESTRA SANGUÍNEA

- La muestra de sangre para medir glucosa colesterol total, colesterol LDL y pruebas de función hepática se tomará bajo las condiciones más favorables para evitar errores. Esto incluye la identificación del sujeto de estudio, membretar con el nombre el(los) tubo(s) vacutainer a utilizar, identificar el sitio de punción y el volumen a colectar. El paciente estará sentado, en posición cómoda.
- El personal responsable de la toma de muestras usará guantes desechables, los cuales deberá tener puestos durante todo el procedimiento.
- En presencia del sujeto de estudio y familiares se romperá el sello de garantía del equipo vacutainer (el cual permite llenar cuantos tubos sean necesarios) atornillándolo en el portatubo universal sin destapar la aguja. Antes de colectar las muestras de sangre se escribirá en cada tubo vacutainer la identificación del sujeto de estudio.
- Antes de proceder a puncionar, se debe localizar una vena de buen calibre, preferentemente del pliegue del codo. La mejor manera es efectuando una palpación de las mismas para tomar esa decisión. Para ello se colocará el torniquete 10 a 15 cm por arriba del sitio seleccionado, para visualizar mejor la vena. No se mantendrá el torniquete por más de 3 minutos, para evitar la hemoconcentración.
- Una vez decidida la vena a puncionar, se tomará una torunda con alcohol, limpiando el área circundante a la vena de arriba hacia abajo y del centro a la periferia al menos dos veces, girando la torunda en cada uno de los movimientos para no volver a contaminar. Esto se podrá repetir tantas veces como se considere necesario.
- La aguja se insertará en la vena seleccionada con el bisel hacia arriba, con la punta de la aguja en un ángulo de 15° a 30° sobre la superficie de la vena escogida, atravesando la piel con un movimiento firme y seguro, hasta el lumen de la vena, e introduciendo en el extremo contrario de la aguja el tubo vacutainer correspondiente que debe estar montado en el portatubos universal de plástico, presionando hasta que la punta metálica posterior perfora el tapón de hule del tubo colector. El tubo se retirará del portatubos una vez que se alcance el volumen deseado.
- Una vez realizada la extracción, se asegurará que el sujeto de estudio se encuentra apto para levantarse de la silla y retirarse.
- Posterior a la extracción de la muestra de sangre, esta será procesada y analizada en el laboratorio de la unidad sede del estudio.

ANEXO 4. CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

Alimento	Porción	Nunca	Menos de una vez al mes	1-3 veces al mes	Veces a la semana			Veces al día			
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
					(04)	(05)	(06)	(07)	(08)	(09)	(10)
PRODUCTOS LÁCTEOS											
Leche	1 vaso(240ml)										
Queso fresco o cottage	1 rebanada(30g)										
Queso oaxaca	1 rebanada										
Queso manchego o chihuahua	1 rebanada										
Queso crema	1 cucharada										
Yogurt o bulgaros	1 vasito (150ml)										
Helado de leche	1 barquillo										
FRUTAS											
Plátano	1 pieza mediana(116g)										
Naranja	1 pieza mediana(160g)										
Jugo de naranja o toronja	1 vaso										
Melón	1 rebanada o $\frac{3}{4}$ taza (115g)										
Manzana	$\frac{1}{2}$ pieza mediana(70g)										
Sandía	1 rebanada										
Piña	1 rebanada										
Papaya	1 rebanada										
Pera	1 pieza										
Mango	1 pieza										
Mandarina	1 pieza mediana (100g)										

Fresa	1 porción (10-15)										
Durazno, chabacano o nectarina	1 pieza										
Uva	1 porción (10-15)										
Tuna	1 pieza										
Ciruelas	1 porción (± 6)										
Mamey	1 rebanada										
Zapote	1 pieza										
Jícama	¾ taza o 1/3 pieza med.(100g)										
Guayaba	1 pieza mediana(50g)										
CARNES, HUEVO Y EMBUTIDOS											
Carne de puerco	½ bistec (45g)										
Carne de res	½ bistec (45g)										
Jamón	1 rebanada										
Salchicha	1 pieza										
Pollo	a) 1 pieza (pierna, muslo) o ½ pieza de pechuga chica (90g)										
	b) Alas, patas (70g)										
	c) Higaditos y mollejas 1 pieza (30g)										
Huevo	a) 1 pieza entera										
	b) Sólo la yema										
Chicharrón	1 pedazo										

Tocino	1 rebanada											
Bistec de hígado	1 pieza											
Longaniza o chorizo	1 trozo											
Carnitas	1 plato											
Barbacoa	1 plato											
PESCADOS Y MARISCOS												
Pescado	½ filete (45g)											
Camarón	50g o ½ cóctel chico											
Atún	¼ lata o 40g											
Sardina	¼ lata o 40g											
VERDURAS												
Jitomate	1 pieza en salsa o guisado											
Jitomate	1 pieza crudo o en ensalada											
Tomate	1 pieza peq. (30g) en salsa o guisado											
Papa o camote	1 pieza											
Hojas verdes (acelgas, espinacas, quelites)	½ taza (85g)											
Lechuga	1 hoja											
Cebolla	1 rodaja (6g)											
Chayote	¼ pieza peq.(50g) o 1/3 taza											
Chile	½ pieza med.(1.5g) o 1 ½ cucharada sopera de salsa											
Zanahoria	1 pieza chica (50g)											
Calabacitas	1 pieza chica (50g)											
Nopal	½ taza											
Sopa o crema de verduras	1 plato											
Aguacate	½ pieza											

Flor de calabaza	½ taza											
Coliflor	½ taza											
Ejotes	½ taza											
Chiles de lata	1 pieza											
Chile seco en platillo	1 platillo											
Elote	1 pieza											
LEGUMINOSAS												
Frijoles	— plato o — taza(50g)											
Chicharos	½ taza											
Habas verdes	1 plato											
Habas secas	1 plato											
Lentejas	1 plato											
Garbanzos	½ plato											
CEREALES Y TUBERCULOS												
Tortilla de maíz	1 pieza											
Tortilla de trigo (harina)	1 pieza											
Pan blanco	1 rebanada o bolillo(35g)											
Pan de caja integral	1 rebanada											
Bolillo o telera	1 pieza											
Pan dulce	1 pieza (70g)											
Arroz	— taza o — plato (50g)											
Sopa de pasta	1 plato											
Avena	1 plato											
Cereal de caja	1 tazón, marca											
Cereal alto en fibra	1 tazón, marca											
Pastelillos industrial	1 pieza (70g)											
Galletas	4 piezas (20g)											

GOLOSINAS												
Pastel	1 rebanada											
Miel	1 cucharadita											
Mermelada	1 cucharadita											
Cajeta	1 cucharadita											
Ate	1 cucharadita											
Leche condensada	1 cucharadita											
Chocolate en polvo	1 cucharadita											
Tablilla de chocolate	1 pieza											
Frituras	1 paquete (35gr)											
BEBIDAS												
Refresco de cola	___ vaso(120ml)											
Refresco de sabor	___ vaso(120ml)											
Refresco dietético	___ vaso(120ml)											
Café sin azúcar	___ taza (120ml)											
Atole sin leche	1 taza											
Atole con leche	1 taza											
Cerveza												
Vino	1 copa											
Ron	1 copa											
Brandy	1 copa											
Tequila	1 vaso											
Té o infusión	1 taza (240ml)											
Bebidas de frutas industrial	___ vaso (120ml)											
Agua de frutas	1 vaso (240ml)											
Agua de horchata	1 vaso (240ml)											
Consomé	___ taza (120ml)											
GRASAS												

Aceite de maíz											
Aceite de soya											
Aceite de girasol											
Aceite de cártamo											
Aceite de oliva											
Aceite de canola											
Aceite vegetal	1 cucharada sopera (10g)										
Manteca	1 cucharada sopera (10g)										
Margarina	1 cucharada sopera (10g)										
Mantequilla	1 cucharada sopera (10g)										
Crema	1 cucharada sopera (10g)										
Mayonesa	1 cucharada sopera (10g)										
Manteca vegetal	1 cucharada sopera (10g)										
Manteca animal	1 cucharada sopera (10g)										
AZUCARES											
Azúcar	1 cucharada cafetera (10g)										
Chocolate	1 cucharada sopera o trozo (10g)										
Dulce	1 pieza (30g)										
OTROS ALIMENTOS											
Taco al pastor	1 pieza										
Sope o quesadilla	1 pieza										
Pozole	1 plato										
Tamal	1 pieza										

ANEXO 5. ACTIVIDAD FÍSICA			
1.- Jugar Fútbol () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana		7.- Limpiar o arreglar la casa () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana	
2.- Jugar Vólibol () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana		8.- Caminar () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana	
3.- Andar en bicicleta () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana		9.- Correr () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana	
4.- Patinar o andar en patineta () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana		10.- Hacer gimnasia o aeróbics () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana () De 4 a 6 horas a la semana () Más de 6 horas a la semana	
5.- Jugar Basquetbol () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas () De 2 a 4 horas a la semana		11.- Nadar (No nada más jugar en una alberca) () Nada () Menos de media hora a la semana () De media hora a dos horas	

☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana		☐ De 2 a 4 horas a la semana ☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana	
6.- Bailar (incluyendo clases de baile como: ballet, jazz, hawaiano) ☐ Nada ☐ Menos de media hora a la semana ☐ De media hora a dos horas ☐ De 2 a 4 horas a la semana ☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana		12.- Tenis ☐ Nada ☐ Menos de media hora a la semana ☐ De media hora a dos horas ☐ De 2 a 4 horas a la semana ☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana	
		13.- Tenis, frontenis, frontón ☐ Nada ☐ Menos de media hora a la semana ☐ De media hora a dos horas ☐ De 2 a 4 horas a la semana ☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana	
14.- Juegos como encantados, bote, hoyo, bateados ☐ Nada ☐ Menos de media hora a la semana ☐ De media hora a dos horas ☐ De 2 a 4 horas a la semana ☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana		15.- Otra actividad o deporte Especifica _____ cuál ☐ Nada ☐ Menos de media hora a la semana ☐ De media hora a dos horas ☐ De 2 a 4 horas a la semana ☐ De 4 a 6 horas a la semana ☐ Más de 6 horas a la semana	
16.- ¿Participas en algún equipo deportivo dentro fuera de la escuela? ☐ Sí ¿de qué deporte? _____ ☐ No		17.- Piensa en una semana normal Dinos cuantas horas ves televisión Sin contar tiempo jugando videojuegos o viendo series en TV o películas en servicios de prepago como Netflix en cada día, incluyendo tiempo que ves televisión en la mañana, tarde y noche <u>LUNES</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas	

		☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas	
<u>MARTES</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas		<u>MIÉRCOLES</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas	
<u>JUEVES</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas		<u>VIERNES</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas	
<u>SABADO</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas		<u>DOMINGO</u> ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas	
18.- En un día entre semana ¿Cuántas horas ves películas o videos en DVD o videograbadoras? ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas		19.- En un día entre semana ¿Cuántas horas juegas videojuegos en Nintendo, Xbox, u otros juegos de video o computadora, o en celulares? ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas	

20.- ¿Cuántas horas usas para hacer tú tarea o para leer, un día entre semana? ☐ Ninguna ☐ Menos de media hora al día ☐ De media hora a una hora al día ☐ De 1 a 2 horas al día ☐ 3 o más horas al día		21.- En un día de fin de semana ¿Cuántas horas ves películas o videos en videograbadora o DVD o servicios de prepago como Netflix? ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas	
22.-En un día de fin de semana ¿Cuántas horas juegas videojuegos en Nintendo, Xbox, u otros juegos de video o computadora o en celulares? ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 4-5 ☐ 6-7 ☐ 8 o más horas		23.- ¿Cuántas horas usas para hacer tú tarea o para leer, un día de fin de semana? ☐ Ninguna ☐ Menos de media hora al día ☐ De media hora a una hora al día ☐ De 1 a 2 horas al día ☐ 3 o más horas al día	
24.- En un día entre semana ¿Cuánto tiempo pasas sentado transportándote en coche, camión o pesero? ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 3-4 ☐ 4 o más horas		25.- En un día fin de semana ¿Cuánto tiempo pasas sentado transportándote en coche, camión o pesero? ☐ Nada ☐ Menos de 1 hora ☐ De 1 a 2 horas ☐ 2-3 ☐ 3-4 ☐ 4 o más horas	
26.- ¿A qué hora te duermes normalmente entre semana? ☐ Antes de las 6 ☐ Entre 6 y 7 ☐ Entre 7 y 8 ☐ Entre 8 y 9 ☐ Entre 9 y 10 ☐ Entre 10 y 11 ☐ después de las 11		27.- ¿A qué hora te duermes normalmente los fines de semana? ☐ Antes de las 6 ☐ Entre 6 y 7 ☐ Entre 7 y 8 ☐ Entre 8 y 9 ☐ Entre 9 y 10 ☐ Entre 10 y 11 ☐ después de las 11	

28.- ¿A qué hora te levantas normalmente para ir a la escuela? () Antes de las 5 () Entre 5 y 6 () Entre 6 y 7 () Entre 7 y 8 () después de las 8		29 ¿A qué hora te levantas sábados y domingos? () Antes de las 6 () Entre 6 y 7 () Entre 7 y 9 () Entre 10 y 11 () después de las 11	
--	--	---	--



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:

USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

Número de registro institucional:

Justificación y objetivo del estudio:

La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica (EHGNA) es una de las enfermedades hepáticas más comunes a nivel mundial. También la Diabetes Mellitus (DM) como muchas otras enfermedades crónicas degenerativas, ha mostrado un aumento progresivo en su frecuencia a nivel mundial, lo que nos lleva a considerar y evaluar la presencia de esta enfermedad como una causa para el desarrollo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico, que por sí misma es una enfermedad poco diagnosticada. Por lo anterior, el desarrollo de este estudio busca contribuir en conocimientos nuevos sobre un posible abordaje en el diagnóstico, así como en evitar la aparición de la enfermedad y el tratamiento con la metformina que pueda ser útil para médicos y profesionales de la salud desde la consulta de Medicina Familiar y desde los módulos de DiabetIMSS.

El estudio tiene como propósito evaluar la asociación de la metformina y la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

Procedimientos:

En caso de aceptar a participar en el estudio, usted tomará parte de las siguientes acciones:

1. Se le enviará a que se le practique un ultrasonido al área de rayos x del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de su hígado el cual utiliza ondas de sonido de alta frecuencia, que son transformadas en imágenes para valorar el estado de su hígado. Este estudio no causa daño ya que no usa rayos x, y solo puede ocasionar un poco de molestia al hacer presión sobre el abdomen para detectar de manera adecuada la imagen del hígado.
2. También se le dará cita para el laboratorio de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, para que se le tomen muestras de sangre para conocer cómo está funcionando su hígado, conocer sus niveles de su azúcar, grasas en sangre e índice de insulina en sangre periférica, por lo que se le tomará una muestra sanguínea de 14 ml de sangre que equivale a una cucharada sopera y una cafetera. Los posibles riesgos en la extracción de la muestra sanguínea son mínimos, y consisten en dolor leve o presencia de moretones en el sitio de punción.
3. También será pesado y medido, para el cálculo de su Índice de Masa Corporal (IMC), que nos dice si se encuentra en bajo peso, en peso normal, sobrepeso u obesidad.
4. Así mismo se le solicitará responder cuestionarios para conocer acerca de sus hábitos de alimentación, actividad física, datos sociodemográficos y antecedentes de enfermedades, esto será al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses, y el contestarlos puede durar de 30 a 40 minutos.
5. Se tomara de su expediente los medicamentos que ha tomado durante todo un año, así como la cantidad de medicamento que ha



	consumido.
	6. Le aclaramos que tanto las mediciones, entrevistas, y/o toma de muestras serán realizadas por personal capacitado.
Posibles riesgos y molestias:	Los riesgos potenciales que implican su participación es que, en la toma de muestra de sangre, se podría presentar un pequeño moretón o leve dolor en el momento, sin embargo esto no tiene ninguna implicación de riesgo en su salud. Cabe aclarar que en ocasiones podría requerir más de un piquete, es por ello que en cualquier momento usted puede decidir que no le tomen la muestra de sangre si no lo desea. Así mismo algunas de las molestias relacionadas con la contestación de cuestionarios puede ser cansancio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted ya que los exámenes de laboratorio y ultrasonido serán realizados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1. Es posible que no reciba un beneficio directo pero habrá un avance en el conocimiento. Un potencial beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de las pruebas clínicas que le realizaremos le proporcionarán información sobre su estado de salud. Tendrá un manejo de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en caso de que salga con esta enfermedad con estricta supervisión de personal especializado.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier tratamiento nuevo que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio. Como derechohabiente se le garantiza a usted que durante su participación en el estudio siempre estará disponible la cantidad necesaria del fármaco (metformina), para atender su condición de salud actual. Además, al concluir el estudio, en caso de que persista la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico, se continuará con su tratamiento y manejo por parte de personal especializado del IMSS.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención a la que tiene derecho en el IMSS, en donde se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe de éste. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desee participar.
Privacidad y confidencialidad:	Para garantizar su privacidad, la información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio. El equipo de investigadores, y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que Usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

☐

No acepto participar en el estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dr. Marco Antonio León Mazón, que es el investigador responsable del estudio, si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 15:00 h, de lunes a viernes al teléfono 777 103 50 56, o a través de los correos electrónicos medico79_1@hotmail.com y marco.leonm@imss.gob.mx.

Colaboradores:

Dra. Laura Ávila Jiménez, al teléfono 777 3 29 51 00 ext. 51142 de la Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud ubicado en Boulevard Benito Juárez No. 18, Tercer Piso en Cuernavaca, Morelos.

Dr. Cairo David Toledano Jaimes, al teléfono 777 216 30 02, o a través del correo electrónico cairotoledano@yahoo.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 17018 del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1, del IMSS: Avenida Plan de Ayala No. 1201, Col. Flores Magón, C.P. 62450, Municipio de Cuernavaca, Morelos. Tel. 7773155000, extensión 51315, correo electrónico: comitedeetica17018HGR1@gmail.com

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Germán Bernal Fernández

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

15/12/2025

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GERMAN BERNAL FERNANDEZ | Fecha:2025-12-15 11:45:51 | FIRMANTE

o6h148uFBCXmNzZQySLGkGnsYrB7NsBM+Rm6RWh4TivcoZpGqPX0jmo0roJzGf+e5KQdham+T/JXj2Bvg+O0F3TH1h3xe2qtw3fw/cByPKJ6POIXZ7JhRXNyyIOwm573lbi
AIAjUCDRWWWPCsax2jX8CZjETU50oAOQcumSwF+Jjos5j9q/8pJYUa4CAtp6m/MS4OxFbeoZxDzk2imOxZAcjROtzSnRnh6I486G/snXI+wdpANBBdjtq7iWYDIKFyBJ4qhH
VKXrnzo49IG2z6wyrpYXkmh4kR1+yV5hoRExQTh8Sc17q+BjkTcHJDmh69+fYIATiewlBVLXimLIM4A==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



uJLKRk8cC

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/XHYmZfC2jGJvn4WKGiWuJfztDDSfRrUs>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Erick Ayala Calvillo

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

15/12/2025

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

ERICK AYALA CALVILLO | Fecha:2025-12-15 10:48:50 | FIRMANTE

DUEi27OEIV8/7McZXqB0m76AUkuryHE2/GioLtmus1tRb8Y6pA00j77FRZn+OwhveeOs/Vh1o+tD+oVusg/4Z+VhAbqTgfqMKDI3dek7ktQ3zuqrzn+aAklUYiTvXjXutZ5DP2JEw
MZwB59kD5kWSQA38pznCTDs6KCjUhh28OqLPWLmpsewJtgibd9Ck2aQqld7NwHr4dL3TcXt+yiEEbkGILtrbE3/CEMP8IFuqVRe6+/U3mvRIYJsEkraQolCoL2DcqHeb2ITTY
BfCS409ixkiWisX3u/g+/Ai5XfsDhDckTpd4YI+Ac5qzOiOoqE71kl4G5UNDMv8bmvdPPIEw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



TiHVuO0X4

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/KF2g1V4j0JnnSceARPDkUTaazSd7eg4O>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Luis Ernesto Simental Mendía

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

07/05/2026

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

LUIS ERNESTO SIMENTAL MENDÍA | Fecha:2026-05-07 12:52:41 | FIRMANTE

btldygRjCTGL8bF6XxbVUQirrMvNmHTodoftDyJWMpVToxnMvxxCekXeqEFzv9HDS5BGPRNAQtadZO2l36YUF424Uo3QN/krhJtz9Bbvi7op/XKcsLO9Mob34SHcoYHd4JIK5VH6sBY/ErCZwfaaAoy/0GvgohjHhgtyTzXBZJWYQOYLIAIJF99fNVRNd7asnlrL2PigF+kDs/hHRX4ly/Hoq1sUH6Ma4ruzz+DZWnyEw1l/YefU8qyS68l4yD87dVAFZ6yf8y5xP4WNGRqHev/v8NFI2li6d1jyoozn1haRgcmsyi+N1blagq7cn5wWOrrm9p5f28WPNqamrcHng==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



KkC2nIDy7

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/siNf6lgE52qqGh08JvbsW7QJRcJU1OvE>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Jessica Navelli Sánchez Carranza

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

15/12/2025

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JESSICA NAYELLI SANCHEZ CARRANZA | Fecha:2025-12-15 08:47:24 | FIRMANTE

Wtyfg47aYfryvWQ4oVcm0SQgZhrAQBICv5jx/eAWm8AqrcmYm26G98sE3ZUQRmSKGwHWSchwOQgjhK9YonGQos5s49L33uecFI4glcPN48cFdaZjjq+rY/tbDSHC6F1i4lp
Cd2aTeMJxsguAVaxHpn4W4UWvfQ322oB/qFITPKubFVOC/iyMAE+akKFQYobQXB02z8laOK2v3EB3mh+As7KDO+2IKDi2KcizoRW23ikkhvBjmss/x5jovuglqNsvE2kvUmC
vKx48pn9xgCStqM0AdlqmswGNcc7nSLzmHuMYwMWmg5NGvSp98u5yZ3Tguf/8lciEX5tH/seFkENKfw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



w5M097NQJ

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/QupCW6PQVbZjGqluhNxEGo96fBUPIWzw>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. José Gustavo López y López

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

15/12/2025

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JOSE GUSTAVO LOPEZ Y LOPEZ | Fecha:2025-12-15 15:33:55 | FIRMANTE

HY9y/IEsmH155IfiO5mUuAbRoQSlarW1k30c3hrJrnwmNytXmQs8i7alw3Gsd8F2BDxp3lppQdMtoTmLgkgl0QuKOKrueaBbt9X0GLzXaPwN2tA2bg5JeYxHaHD7M5o4YBiZ
TyLe5t83P+fiH8GDQyyOPhKrnaYBdYZRzWfK5E6vtnYpSXPfXLeiQF0WNA4PhHdwxsVilNpezJYY0oKIJyyDwtD0HY4Uw+ZVWCMA5ycoYeFr0+TVvVFdn0QY+Oyoxinfr
9iwP6M5J+G0bA+V7FbM0NTPGV0aMgjzUyu4qnqJbJtrYA2fXllaEcBz8UA+m0+yd9zl7qHUm2uvb8EA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



rVgARntc5

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6YpBKsey8IfElaCe29JQhBZJYcCUzLbi>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Cairo David Toledano Jaimes

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

15/12/2025

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

CAIRO DAVID TOLEDANO JAIMES | Fecha:2025-12-15 07:56:51 | FIRMANTE

yw3QZZOgoxEW46DSYiy8DmljZzTa8VXsPpUTn4rbnLhxfDxOWxRAbua88FMY8CWAUPxIyaWTjY6XUuQ/DqleAE966ZxxwTmFgkk5PEX7uyf91K1mIp57vOu9RFTvS8PhZhOdd9CYXarR6bg+WII0ZtdWbNPyaXYuuFCDmjmgp6ZKO1+ERZCwlXNuzZEesKDAIhPoW6j/MNt5Byjzc447K1VsOqJgh7xu6HFQuAKibUI4z1sU7ujbomJBQZ3Ad+SLmB3tQe9afYQ8A4EyWQP+J14sX2ZbF/BoBCfWtpo+peHDLq/3izLQzD06qs50Sza4hUryg7VF0GXkXaAPA2Y2Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



2cS4fL09u

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/bRTOgLiDgD9jINokIF0PbnI9wdWpBHao>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Marco Antonio León Mazón

Título de la tesis: “USO DE LA METFORMINA Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

Grado a obtener:

 Maestría en Farmacia
 X Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Christian Díaz De León Castañeda

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

 X Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

15/12/2025

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

CHRISTIAN DÍAZ DE LEÓN CASTAÑEDA | Fecha:2025-12-15 18:43:35 | FIRMANTE

eCkui+S1crFCH2+m2d72fiYgVQ0Q80IP7fYW+Q4RK3fPP3/OipvWqeeaGex8fdpuQUlbFHf9bskMKvu4OblRjFfZTB81js3E1xz+Kdobg4IC9Sab4W6EVjFuyUOAgwRmkw2jmYaDHgOjbYA7mLJaz1o/FZ0AAInbeBIA9mA5XIsZIVM+CU7Jyly+JSxZM2mBVaXfmdkUZ30S0dRrb+aiHUyDgIR4JzFuT5hx9jln4J53RIEg5HgtuA6SfhobNQ9q1cc6L8vBf39UxUlxnQnJnuCzJG5f439z+BfEI6SDibNVSM/m/4rtDx2tRyYccDTiLhu8k/TzpCel+Om3+hrQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ByY2tWOSw

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Qes1YiXoSVB0pNm6OHb1qdlldP1Y0UPbt>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029