

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**“EFECTO POTENCIAL DE LOS INHIBIDORES SGLT2 EN
COMPLICACIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL HOSPITAL DR. GUSTAVO
A. ROVIROSA PÉREZ”**

**Tesis que para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina Interna**

Presenta:

Juan Guillermo Escobedo Rodríguez

Director:

**Dr. Éufrates Hernández Núñez
Dr. Manuel Alfonso Baños González**

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2024



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE™



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



2024
Felipe Carrillo
PUERTO

Of. No.0174/DIRECCIÓN/DACS
25 de enero de 2024

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Juan Guillermo Escobedo Rodríguez
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada "Efecto potencial de los Inhibidores SGLT2 en complicaciones hepáticas en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" con índice de similitud 3% y registro del proyecto de investigación No. JI-PG-390; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los Dr. Francisco Olán, Dr. Jahzeel Samir Rojas Guillen, Dr. Belisario Luis Velázquez, Dra. Yazmin del Socorro Conde Gutiérrez y el Dr. Manuel Alfonso Baños González. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Especialidad en Medicina Interna**, donde fungen como Directores de tesis los Dr. Éufrates Hernández Núñez y el Dr. Manuel Alfonso Baños González.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la oportunidad para saludarle.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

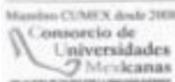
UJAT



DACS
DIRECCIÓN

C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Núñez – Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Manuel Alfonso Baños González – Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Francisco Olán - Sinodal
C.c.p.- Dr. Jahzeel Samir Rojas Guillen – Sinodal
C.c.p.- Dr. Belisario Luis Velázquez – Sinodal
C.c.p.- Dra. Yazmin del Socorro Conde Gutiérrez – Sinodal
C.c.p.- Dr. Manuel Alfonso Baños González – Sinodal

C.c.p.- Archivo
DRA.HSP/Wag*



Miembro CU/MEX desde 2008
Consejo de
Universidades
Mexicanas

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, s/n. 118-A,
Col. Tamulit de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6300, e-mail: direccion.dacs@ujat.mx



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa, Tabasco, siendo las 17:30 horas del día 25 del mes de enero de 2024 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"EFECTO POTENCIAL DE LOS INHIBIDORES SGLT2 EN COMPLICACIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL HOSPITAL DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ"

Presentada por el alumno (a):

Escobedo Rodríguez Juan Guillermo
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matrícula

2 0 1 E 5 6 0 0 1

Aspirante al Grado de:

Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Eulfrates Hernández Núñez
Dr. Manuel Alfonso Baños González
Directores de Tesis

Dr. Francisco Olán

Dr. Jarzeel Samir Rojas Guillen

Dr. Belisario Luis Velázquez

Dra. Yazmin del Socorro Conde Gutiérrez

Dr. Manuel Alfonso Baños González



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 25 de enero de 2024, el que suscribe, Juan Guillermo Escobedo Rodríguez, alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 201E56001 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **"EFECTO POTENCIAL DE LOS INHIBIDORES SGLT2 EN COMPLICACIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL HOSPITAL DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ"**, bajo la Dirección del Dr. Éufrates Hernández Núñez y Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a través de las direcciones electrónicas siguientes: esrome79@gmail.com y hdeznh@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Juan Guillermo Escobedo Rodríguez

Nombre y Firma



Sello



AGRADECIMIENTOS

A mi familia que siempre ha creído en mí y gracias a ellos es que estoy aquí, a mis pacientes padres que me han acompañado en esta larga travesía de cuatro años, apoyándome incondicionalmente, también agradezco infinitamente a mi amada pareja que es el mejor apoyo que un investigador puede tener, pues sin ella siempre encontré el sentido de la vida y la motivación para realizar mis metas. No podía olvidar a mis amigos que, a pesar de encontrarnos a cientos de kilómetros, nunca se nos ha olvidado la definición de incondicionalidad.

Agradezco a mis profesores por la paciencia y la disposición para enseñarme la vocación y las buenas prácticas, así como siempre hacerme sentir la confianza de que podía contar con ellos en todo momento. También a mis compañeros de generación con los que hice gran equipo y una bonita amistad, les deseo el mejor de los éxitos.

Por último, agradezco a el hospital “Gustavo A. Rovirosa Pérez” por abrirme sus puertas y convertirse en mi casa donde nunca me hizo falta nada.



ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
GLOSARIO DE TÉRMINOS	8
RESUMEN	10
1.- INTRODUCCIÓN	13
2.-MARCO TEÓRICO	15
2.1 ANTECEDENTES.....	15
2.2 DEFINICIÓN.....	17
2.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	18
2.4 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	19
2.5 FACTORES DE RIESGO.....	20
2.6 FISIOPATOLOGÍA.....	22
2.8 DIAGNÓSTICO.....	24
2.9 TRATAMIENTO.....	26
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	28
4.-JUSTIFICACIÓN.	30
5.- HIPÓTESIS	31
6.-OBJETIVOS	31
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	31
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
7.-DISEÑO METODOLÓGICO (MATERIAL Y MÉTODOS)	32
7.1 TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO.....	32
7.2 UNIVERSO.....	32
7.3 MUESTRA.....	32
7.4 VARIABLES (OPERALIZACIÓN).....	33
8.-MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	33
8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	33
8.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	33
8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	33
8.4 METODOLOGÍA.....	34
9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
10.- RESULTADOS:	35



11.- DISCUSIÓN.....	37
12.- CONCLUSIÓN:	38
13.- PERSPECTIVAS:.....	39
REFERENCIAS.....	40

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ABREVIATURAS

ADA	Asociación americana de diabetes
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
HGNA	Higado graso no alcoholico
FIB-4	Indice de fibrosis 4
AST	Aspartato aminotransferas
ALT	Alanina aminotransferas
GLP-1R	Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón
DPP-4	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
IMC	Indice de masa corporal
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
iSGLT2	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa
AACE	Asociación americana de endocrinólogos clínicos
PPAR	Agonistas de los receptores activados por proliferador de peroxisomas



GLOSARIO DE TÉRMINOS

Esteatosis	Acumulación de grasa en el hígado mayor al 5% del total del parénquima hepático.
Esteatohepatitis	Complicación necroinflamatoria de la esteatosis persistente.
Antidiabéticos	Farmaco empleado para la diabetes mellitus
Fibrosis	Deposito progresivo de matriz extracelular en el parénquima hepático que precede a la cirrosis.
Lipotoxicidad	Fenómeno caracterizado por aumento de los ácidos grasos y activando vías metabólicas que terminan en muerte celular programada.
Ácidos grasos	Biomolécula lipídica formada por una cadena hidrocarbonada lineal que se encuentra en las grasas del cuerpo y las consumidas en la dieta.
XBP1	Proteína de unión a X-box, codificada por XBP1, ubicado en el cromosoma 22
Vía JNK1	Cinasa c-Jun N-terminal, activada por mitógenos que responden al estrés para la activación de linfocitos T y vías de apoptosis.
Microbioma	Refiere al material genético contenido en un microbio individual, como bacterias, hongos o virus.
Liponeogenesis de novo	Vía metabólica, es la encargada de la producción de ácidos grasos a partir de carbohidratos.
Adipogénesis	Proceso en el cual las células multipotenciales se diferencian en adipocitos maduros.
Bacteroides	Bacterias anaerobias, predominantemente en el colon humano.



Ruminococcus	Bacterias clase Clostridia, intestinales anaerobios, Gram-positivos. Se encuentra en la microbiota intestinal humana.
Osteopontina	Proteína de la matriz extracelular con cargada negativa, se desempeña como regulador del metabolismo del hueso así como otras funciones biológicas.
FibroScan	Es un tipo de elastografía hepática. Mediante ultrasonido mide la rigidez del hígado y los cambios grasos en el hígado.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



RESUMEN

La creciente incidencia de enfermedades metabólicas en México como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, el sobrepeso y obesidad, acorde a la encuesta nacional de salud y nutrición se consideran una epidemia.¹ El hígado graso no alcohólico se ha convertido en una de las principales enfermedades subdiagnosticadas secundario a la alta incidencia y prevalencia de estas enfermedades.²

Dada la necesidad de identificar las posibles complicaciones y la enfermedad terminal la guía de endocrinólogos clínicos de Norteamérica ha recomendado el uso del índice de fibrosis 4 (FIB-4) como predictor de fibrosis y dando puntos de corte para evaluar la posibilidad de requerir un estudio de extensión o incluso una biopsia hepática.⁵

Dentro de las últimas farmacológicas estudiadas destacan múltiples grupos farmacológicos dentro de los cuales se encuentran los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa que en la última década se han encontrado efectos pleiotrópicos los cuales pueden estar involucrados en la progresión de la fibrosis hepática.⁷

Se realizó un estudio con la finalidad de evaluar si tras meses de uso de dapagliflozina a una dosis convencional modifica el cálculo del índice de fibrosis 4. Se realizó un estudio observacional, de cohorte retrospectiva, longitudinal y analítica, en adultos de 35 a 65 años con diagnóstico de diabetes mellitus de enero de 2022 a octubre de 2023. Se calculó en FIB-4 antes de que los pacientes iniciaran dapagliflozina y posterior a tres meses de tratamiento, así como en el grupo de los pacientes sin dapagliflozina. Se incluyeron en el estudio 208 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. Noventa y seis pacientes tratados con dapagliflozina durante 3 meses y 112 controles sin tratamiento con iSGLT 2. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años comparado



con 51 años en los controles, sin diferencia estadísticamente significativa. Se realizó análisis para comparar medias de valor de FIB-4 basal y a los 3 meses de tratamiento con dapagliflozina en pacientes y en controles. Se utilizó la prueba T de student para muestras relacionadas y no relacionadas. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el valor de FIB-4.

Concluyendo que el uso de dapagliflozina a una dosis convencional, no modifica el cálculo del FIB-4 tras tres meses de su uso en pacientes con DMT2. Sin embargo, más del 20% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encuentran en estadios moderado y avanzado por lo que acorde a las guías se recomienda realizar un estudio de extensión para valorar la extensión del daño y el protocolo a seguir.

Abstract:

The increasing incidence of metabolic diseases in Mexico such as diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, overweight and obesity, according to the national health and nutrition survey, are considered an epidemic.¹ Nonalcoholic fatty liver has become one of the main underdiagnosed diseases secondary to the high incidence and prevalence of these diseases.²

Given the need to identify possible complications and terminal disease, the guideline of clinical endocrinologists in North America has recommended the use of the fibrosis index 4 (FIB-4) as a predictor of fibrosis and giving cut-off points to evaluate the possibility of requiring a study. extension or even a liver biopsy.⁵



Among the latest pharmacological studies studied, multiple pharmacological groups stand out, among which are sodium-glucose cotransporter inhibitors, which in the last decade have found pleiotropic effects which may be involved in the progression of liver fibrosis.⁷

A study was carried out with the purpose of evaluating whether after months of use of dapagliflozin at a conventional dose it modifies the calculation of the fibrosis index 4. An observational, retrospective, longitudinal and analytical cohort study was carried out in adults aged 35 to 65 years, with a diagnosis of diabetes mellitus from January 2022 to October 2023. FIB-4 was calculated before the patients started dapagliflozin and after three months of treatment, as well as in the group of patients without dapagliflozin. 208 patients who met inclusion criteria were included in the study. Ninety-six patients treated with dapagliflozin for 3 months and 112 controls without treatment with SGLT 2i. The average age of the patients was 54 years compared with 51 years in the controls, with no statistically significant difference. Analysis was performed to compare mean FIB-4 values at baseline and after 3 months of treatment with dapagliflozin in patients and controls. The student's T test was used for related and unrelated samples. There was no statistically significant difference in the FIB-4 value.

Concluding that the use of dapagliflozin at a conventional dose does not modify the calculation of FIB-4 after three months of its use in patients with T2DM. However, more than 20% of patients with type 2 diabetes mellitus are in moderate and advanced stages, so according to the guidelines it is recommended to perform an extension study to assess the extent of the damage and the protocol to follow.



1.- INTRODUCCIÓN

La creciente incidencia de enfermedades metabólicas en México es un problema de salud pública que se considera una epidemia a nivel mundial, de los cuales los principales protagonistas destacan: la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, el sobrepeso y obesidad. La encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) muestra datos alarmantes sobre la población de adultos con diabetes mellitus en México que en el año 2012 era de 6.4 millones de personas y en 2018 de 8.6 millones de personas, así como de obesidad y sobrepeso que de 71.3% en 2012 incrementó a 75.2% en 2018.¹

La última ENSANUT publicada en 2022 la prevalencia de diabetes mellitus es de 21.1% (IC 95%) equivalente a 17.6 millones de personas, observándose una mayor prevalencia a mayor edad y nivel socioeconómico bajo, concluyendo que de 2006 a 2022 la prevalencia ha aumentado paulatinamente de 14.4 a 18.3%.² Referente a la obesidad la prevalencia en adultos es de 36.9% y de 38.3% para sobrepeso, destacando que la posibilidad de tener obesidad en México es de 45%.³

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su edición de 2021 da recomendaciones para el tratamiento de la diabetes y nombra uno de sus capítulos "Preparándose para la epidemia de Esteatohepatitis no alcohólica: un llamado a la acción".² Una de las complicaciones de la Diabetes Mellitus que en la última década ha cobrado gran importancia sin embargo ha sido subestimada ya que existen pocas estrategias o políticas nacionales para la detección y el tratamiento del hígado graso no alcohólico (HGNA).⁴

Actualmente contamos con guías de abordaje diagnóstico las cuales nos ofrecen un algoritmo diagnóstico, como el que propone la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE) en donde enfatizan los factores de riesgo (prediabetes, diabetes tipo 2,



obesidad y factores cardiometabólicos) para la alta sospecha clínica y posteriormente estadificar el riesgo de fibrosis mediante el índice de fibrosis 4 (FIB-4) que estima el riesgo de cirrosis hepática y se calcula a partir del cálculo de la edad, las aminotransferasas plasmáticas (AST y ALT) y el recuento de plaquetario.⁵ También predice cambios a lo largo del tiempo en la fibrosis hepática y permite la estratificación del riesgo de los individuos en términos de morbilidad y mortalidad en desenlaces hepáticos. Siendo una herramienta valiosa en centros donde la infraestructura y escaso recurso económico limitan el diagnóstico oportuno de esta enfermedad. A partir del punto de corte bajo, intermedio y alto, se tomará la decisión si es que el paciente amerita un estudio diagnóstico de extensión para valorar certeramente el grado de fibrosis y tomar las medidas pertinentes para el tratamiento.¹

Se han probado distintos fármacos en ensayos clínicos como terapia específica para HGNA, la mayoría son moléculas utilizadas como antidiabéticos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), de los cuales destacan pioglitazona en monoterapia o en combinación con Vitamina E, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT2). Estos últimos han destacado por efectos moduladores beneficiosos sobre el HGNA. En varios ensayos clínicos han demostrado sus efectos benéficos sobre las enzimas hepáticas, índice de masa corporal (IMC), lípidos séricos, glucemia y la resistencia a la insulina.⁷ Creando así una gran expectativa sobre el posible beneficio de su uso en la evolución de la enfermedad.



2.-MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Durante las últimas cuatro décadas, el HGNA se ha convertido en el trastorno hepático crónico más común en el mundo (prevalencia global del 25% de la población adulta). Debido a su alta prevalencia, es ahora la principal causa de enfermedad hepática en etapa terminal, cáncer primario de hígado y trasplante de hígado. A pesar de la creciente preocupación, el diagnóstico se subestima ya que existen pocas estrategias o políticas nacionales para la detección temprana y tratamiento oportuno.⁸

La asociación entre la acumulación de grasa hepática con el desarrollo de lesión y cicatrización hepática se identificó hace más de 50 años. Sin embargo, fue reconocida como una entidad distinta por Jurgen Ludwig y colaboradores en 1980, quienes describieron la presencia de esteatosis macrovesicular, balonamiento hepatocelular, inflamación lobulillar y fibrosis pericelular en individuos que no consumían alcohol o consumían en cantidades que no se consideraban dañinas. Llamándola hígado graso no alcohólico.⁹

Elizabeth Powell y colegas en 1988 describieron además las características clínicas asociadas con el hígado graso no alcohólico e identificaron la obesidad y la DMT2 como los principales factores de riesgo.¹⁰

Las primeras descripciones de esteatohepatitis identificaron la fisiopatología del HGNA. Se observó que la esteatosis podría ser inducida por una dieta abundante en grasas o por una deficiencia del receptor de leptina. Esto inspiró a Day y James a postular la hipótesis de los "dos golpes" en 1998, proponiendo que la esteatosis es el primer golpe



y la exposición a citocinas inflamatorias es el segundo golpe, causando muerte celular e inflamación (esteatohepatitis).¹¹

En el transcurso de los últimos 23 años, se ha logrado un progreso notable en la descripción del HGNA. Destacando dos estudios que han sido pivótales en el estudio de la esteatosis hepática. El primero, se encontró una correlación entre la resistencia a la insulina medida por índice HOMA y la esteatosis hepática identificada por ultrasonografía.¹² Y en el segundo Sanyal y colaboradores demostraron que incluso en ausencia de DMT2, el metabolismo de glucosa se vio afectada en aquellos con esteatosis, mediante la administración simultáneamente de glicerol y glucosa radiomarcados, permitiendo la cuantificación de la lipólisis periférica y la producción de glucosa hepática, respectivamente, y se demostró el aumento gradual de la resistencia a la supresión mediada por insulina, de la lipólisis periférica y la producción de glucosa hepática en el grupo de pacientes sin diabetes.¹³

El grupo de trabajo de Gregory Gore describió la apoptosis como la forma predominante de muerte celular en esteatohepatitis e introdujeron el concepto de lipotoxicidad, en el cual los lípidos conducen a la activación señalizaciones de muerte celular, demostrando que los ácidos grasos saturados pueden inducir la apoptosis.¹⁴

En 2008 Puri y colaboradores, encontraron un hallazgo clave en la fisiopatología del HGNA, identificando la respuesta proteica originada por el estrés desregulado del retículo endoplásmico mediado por XBP1, que normalmente promueve la degradación proteosomal de proteínas ubiquitiniladas. Esta respuesta se acompañado por un aumento en la activación de la vía JNK1, la cual es bien conocida por afectar la señalización de la insulina, promover inflamación y apoptosis.¹⁵ La liberación de



vesículas extracelulares desencadenada por respuesta proteica del retículo endoplásmico promueven la inflamación y la fibrosis, al afectar a los macrófagos inflamatorios y las células estrelladas hepáticas reconociendo al estrés metabólico como una respuesta fibrótica inflamatoria en esteatohepatitis.¹⁶

Así pues, a lo largo del tiempo se han identificado factores como las alteraciones metabólicas, inflamación crónica, el microbioma, y predisposiciones genéticas, las cuales favorecen el desarrollo de esteatosis, la que posteriormente conducirá a una respuesta inmune, favoreciendo el remodelado, la esteatohepatitis y finalmente la fibrosis que tiene como desenlace cirrosis y/o hepatocarcinoma. Los primeros estudios proporcionaron información fundamental sobre el vínculo con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico pero en los últimos años se han centrado en desarrollar estudios para el reconocimiento de los aspectos fisiopatológicos junto con la identificación de objetivos terapéuticos, sin embargo, aún no se cuenta con recomendaciones con alto grado de evidencia, así como la necesidad de biomarcadores con alto rendimiento diagnóstico y sobre todo la necesidad de terapias farmacológicas que eviten la progresión de la enfermedad.

2.2 DEFINICIÓN

El HGNA se define por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos en asociación con factores de riesgo metabólicos y en ausencia de consumo de riesgo de alcohol (≥ 30 g por día para hombres y ≥ 20 g por día para mujeres) u otras enfermedades hepáticas crónicas. El HGNA es un término general para una amplia gama de hallazgos



clínicopatológicos. Histológicamente se diferencia en esteatosis con o sin inflamación leve y un subtipo necroinflamatorio (esteatohepatitis), que se caracteriza por la presencia de lesión hepatocelular.⁸

Acorde a la última guía de práctica clínica publicada en 2016 por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado define el hígado graso no alcohólico como una acumulación excesiva de grasa hepática, asociada con resistencia a la insulina, y la presencia de esteatosis en >5% de los hepatocitos según el análisis histológico o por espectroscopía en resonancia magnética convencional.¹⁷

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia del HGNA están aumentando constante en todo el mundo. La prevalencia mundial es de aproximadamente el 25%, con una variación del 13% en África y 42% en el sudeste asiático. Se espera que la prevalencia de esteatosis hepática aumente hasta un 56% entre 2016 y 2030 en China, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos, a consecuencia de que es causado por el síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina y la hiperlipidemia.¹⁸

En el metaanálisis más grande realizado sobre hígado graso no alcohólico publicado en 2016 por Younossi y colaboradores reporto que las comorbilidades metabólicas asociadas con mayor frecuencia son la obesidad (51.34%; 95% CI: 41.38-61.20), diabetes tipo 2 (22.51%; 95% CI: 17.92-27.89) e hiperlipidemia (69.16%; 95% CI: 49.91-83.46%). La proporción de progresión de fibrosis y la tasa media anual de progresión fue de 40.76% (95% CI: 34.69-47.13) y del 0.09 (95% CI: 0.06-0.12) respectivamente.¹⁹



En México, la transición demográfica ha estado influenciada por la baja fertilidad y mortalidad, así como, por el envejecimiento de la población. La nutrición ha cambiado de una alta prevalencia de malnutrición a un predominio de enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad y el síndrome metabólico. Estos cambios se asocian con la urbanización y crecimiento económico, que han llevado a la reducción de los niveles de actividad física y a cambios en los patrones de alimentos e ingesta calórica, incluido el aumento de consumo de alimentos procesados con alta densidad energética. Llegando a estimar la prevalencia en población asintomática de 17.1%.¹⁹ Sin embargo, no se cuenta con los suficientes estudios para estimar incidencia, prevalencia y mortalidad por hígado graso no alcohólico en nuestro país.²⁰

2.4 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El HGNA es una entidad heterogénea con tasas variables de progresión de la enfermedad, que podrían estar impulsada por mecanismos variables. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad hepática es estable o lentamente progresiva y no progresa a cirrosis o muerte relacionada con el hígado. Sin embargo, una pequeña proporción de individuos afectados desarrollan fibrosis avanzada y corren el riesgo de desarrollar complicaciones de hepatopatía terminal y hepatocarcinoma. La fibrosis puede desarrollarse en hígados con esteatosis o esteatohepatitis, la progresión de la fibrosis ocurre a un ritmo más rápido en personas con esteatohepatitis, lo que probablemente se deba a la necroinflamación.²¹

El sistema de puntuación histológica para la estadificación de la fibrosis varía desde el estadio 0(sin fibrosis) hasta el estadio 6(cirrosis). El curso natural de esteatohepatitis es



inconstante y se caracteriza por cambios bidireccionales y concordantes tanto en la actividad de la enfermedad como en el estadio de fibrosis. Sin embargo, la presencia de fibrosis, avanzada (estadios 3 y 4), es un marcador pronóstico clave para la mortalidad.²²

La esteatosis a menudo no se reconoce hasta que los pacientes tienen evidencia de hipertensión portal (esplenomegalia y/o trombocitopenia). La progresión de la cirrosis compensada a la enfermedad descompensada (ascitis, encefalopatía hepática o várices gastroesofágicas) con complicaciones de hipertensión portal o insuficiencia hepática se produce a una tasa de aproximadamente 3 a 4% por año.²³

A pesar del riesgo de enfermedad hepática progresiva, la principal causa de muerte en pacientes con esteatosis hepática es la enfermedad cardiovascular, seguida de malignidad extrahepática. La relación bidireccional con el síndrome metabólico e hiperlipidemia es el mecanismo por el cual el HGNA podría aumentar el riesgo cardiovascular.²⁴

2.5 FACTORES DE RIESGO

La inflamación tiene uno de los papeles más importantes en enfermedad ya que es la principal protagonista al inicio de la enfermedad. Los desencadenantes de la inflamación del hígado pueden tener su origen fuera del hígado (como en el tejido adiposo y el intestino) o dentro del él (por ejemplo, lipotoxicidad, respuesta inmune innata y vías de muerte celular).²⁵

La dieta y algunos nutrientes específicos podrían estar directamente relacionados en la inflamación del hígado. Los carbohidratos como refrescos, bebidas energéticas y otras



bebidas endulzadas con jarabe de maíz rico en fructosa han aumentado exponencialmente en todo el mundo. En particular, la fructosa dietética se ha propuesto como un factor de riesgo importante para el desarrollo de HGNA, obesidad y DMT2.²⁶ Además causan directamente la esteatosis a través de la estimulación de lipogénesis de novo, la fructosa es un factor proinflamatorio que promueve el HGNA a través de varios mecanismos, como la regulación positiva de los genes inflamatorios hepáticos y la reducción de la β -oxidación mitocondrial hepática y los niveles de adenosín trifosfato, que traducen disfunción metabólica y deterioro de los mecanismos de saciedad.²⁷

El aumento de la ingesta dietética de ácidos grasos saturados induce liponeogénesis de novo y se ha asociado con un mayor estrés del retículo endoplásmico y apoptosis. Los mecanismos incluyen la disfunción mitocondrial y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, así como, el estrés del retículo endoplásmico inducido por el colesterol libre y la activación de las vías de muerte celular hepática.²⁵ El colesterol libre también se acumula en células no parenquimatosas (células de Kupffer y células estrelladas), que activan inflamación y fibrogénesis.²⁹

Los derivados de los ácidos grasos poliinsaturados (ω -3), como las protectinas, resolvinas y maresinas, son antiinflamatorios, proresolutivos y disminuyen la lipogénesis. Sin embargo, se ha demostrado que una proporción elevada de ω -6 se asocia con la gravedad de la HGNA.³⁰

La resistencia a la insulina está directamente relacionada con la disfunción metabólica y es el principal impulsor para el desarrollo de la esteatosis y también recientemente se ha demostrado que promueve la aparición de esteatohepatitis.²⁵



Van der Poorten y George demostraron que la grasa visceral se correlaciona con la inflamación y la fibrosis en el HGNA, ya que libera quimiocinas y citocinas producidas por macrófagos, así como también factor de necrosis tumoral. A su vez, estos efectos provocan inflamación aguda y posteriormente crónica, terminando un círculo vicioso entre resistencia a la insulina, adipogénesis, inflamación y fibrosis.³¹

También se ha asociado estrechamente el HGNA con la disbiosis intestinal. Un informe reciente, publicado en 2016, reportó que el género *Bacteroides* se asoció de forma independiente con esteatohepatitis y el género *Ruminococcus* se asoció de forma independiente con fibrosis clínicamente significativa.³²

2.6 FISIOPATOLOGÍA

La obesidad y el síndrome metabólico son unos de los principales factores de riesgo para HGNA, esto a consecuencia de la lipogénesis de novo, la cual provoca una respuesta de reparación multicelular, en la que las células inmunitarias se activan o reclutan en el torrente sanguíneo, la matriz extracelular se remodela para proporcionar soporte en los hepatocitos y estos proliferan para compensar la masa hepática funcional perdida, desencadenando una respuesta regenerativa persistente. Causando una acumulación de matriz extracelular, alterando la estructura y función hepática normal.³³

La fibrosis hepática resultante, es el mejor predictor y el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad hepática terminal (cirrosis), así como carcinoma hepatocelular.³⁴

Las vías Notch, Hedgehog e Hippo-YAP-TAZ coordinan la morfogénesis y la especificación del linaje hepático, pero se cree que están inactivas en hígados sanos a



menos que se "reactiven" en caso de lesión hepática aguda para organizar la regeneración. Sin embargo, los estudios de la última década sugieren que estas vías se activan persistentemente en la obesidad para hacer frente a la agresión crónica por la acumulación de grasa y contribuyen al desarrollo de la fibrosis.³⁵

Es bien sabido que el hígado puede restaurarse completamente estructuralmente y funcionalmente después de una lesión aguda. Sin embargo, en las lesiones crónicas utilizan la reprogramación mediada por Notch para adoptar características de colangiocito, lo que da como resultado hepatocitos "bifenotípicos" con expresión de marcadores biliares, como SOX9 y osteopontina, que normalmente están ausentes en los hepatocitos.³⁶ La desregulación de estas vías de señalización ocurra en enfermedades hepáticas crónicas como HGNA para transformar un proceso regenerativo en uno que conduzca a fibrosis y cáncer.

Los hepatocitos dañados y necróticos generan patrones moleculares asociados a daño que impulsan la infiltración de células inmunitarias y la activación de las células estrelladas hepáticas para coordinar la reparación de heridas y reemplazar los hepatocitos muertos. El depósito transitorio y reversible de matriz extracelular durante una lesión aguda, proporciona estabilidad mecánica y sirve como guía a las células para la restauración de la arquitectura del hígado. Sin embargo, en esteatohepatitis se asocia con la activación crónica de las células estrelladas hepáticas, lo que resulta en una acumulación continua de matriz extracelular y una sustitución progresiva del parénquima hepático por tejido fibroso.³⁷



2.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del HGNA es uno de los principales retos de esta patología, dado que prácticamente no tiene manifestaciones clínicas. En la guía de práctica clínica de la Asociación Estadounidense de Endocrinología Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico se recomienda identificar a los adultos con factores de riesgo (obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico) y realizar un índice no invasivo para predecir el grado de fibrosis y el riesgo de desarrollar cirrosis o carcinoma y posteriormente realizar un estudio de extensión para corroborar la extensión del daño así como estadificar la enfermedad.⁵

El diagnóstico de certeza consiste en demostrar radiográficamente o histológicamente al menos 5 % de esteatosis hepática en ausencia de consumo de riesgo de alcohol. La biopsia es el único método actualmente aceptado para diferenciar de manera certera entre esteatosis y esteatohepatitis, sin embargo, es controvertido el uso de esta técnica por las posibles complicaciones (hemorragia, infección, fuga de bilis, daño a otros órganos y un raro riesgo de mortalidad <0.01%) que esta implica y la dificultad que conlleva realizar el procedimiento.³⁸ Hay pruebas no invasivas para predecir la fibrosis que pueden ayudar a identificar pacientes de bajo riesgo y limitar la realización de biopsias. Se ha demostrado que la ecografía tiene una sensibilidad hasta del 78% en la identificación de esteatosis, similar a la tomografía computada sin contraste, por lo que al ser un estudio que no implica radiar al paciente sigue siendo un método de detección frecuente. La resonancia magnética es la modalidad más sensible para la evaluación de la esteatosis hepática (con una sensibilidad del 92%-100%, una especificidad del 92%-97%) pero es significativamente más costoso y limitada a los centros de especialidad.³⁷



La evaluación de la fibrosis mediante imagen no invasivas está basada principalmente en medir la propagación de ondas a través del parénquima hepático, donde el tejido fibrótico al ser más rígido propaga las ondas más rápidamente. Los métodos mejor validados son la elastografía transitoria usando ultrasonido (FibroScan) con una sensibilidad del 85% para detectar fibrosis y del 92% para detectar cirrosis y elastografía por resonancia magnética tiene una sensibilidad del 86% para identificar pacientes con fibrosis y 92% para detectar cirrosis, sin embargo, estos métodos de estudio también son significativamente más costosos y aun más limitados en nuestra población.³⁹

La citoqueratina 18 que es un marcador de apoptosis de hepatocitos, es el único biomarcador validado para esteatohepatitis, pero las pruebas para determinarlo no están disponibles comercialmente en nuestro país.⁴⁰

Los sistemas de puntuación no invasivos estiman el grado de fibrosis sin biopsia; los más utilizados son la puntuación de fibrosis NAFLD y el índice de fibrosis 4 (FIB-4).³⁹ La puntuación de fibrosis NAFLD, que es específica de la enfermedad del hígado graso, se calcula a partir de una fórmula que utiliza parámetros clínicos, incluyendo la edad, el índice de masa corporal, el diagnóstico de alteración de la glucosa en ayunas o diabetes, la relación AST:ALT, el nivel de albúmina y el recuento de plaquetas. La puntuación puede ser útil para excluir la fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 64% para los estadios de fibrosis F0 a F2 y una sensibilidad del 60% y una especificidad del 97% para los estadios de fibrosis F3 y F4. Asimismo, el índice de fibrosis 4, que predice la fibrosis según la edad, ALT, AST y el recuento de plaquetas, ha sido validado en HGNA, ya que funcionó igual o mejor que la puntuación de fibrosis NAFLD para la fibrosis avanzada, sin embargo tiene la misma limitación que disminuye



considerablemente con la sensibilidad y especificidad en puntuaciones intermedias.⁴¹ El estudio de validación del FIB-4 así como su comparación con otros índices no invasivos para predecir fibrosis, se llevó a cabo de 2006 a 2008 en una población de 668 pacientes con diagnóstico de hepatitis B y que previamente fueron sometidos a biopsia hepática. Obteniendo como resultado los puntos de corte de FIB-4 de 1.6 y 3.6, los cuales proporcionaron un valor predictivo negativo del 93.2% y un valor predictivo positivo del 90.8% para detección de cirrosis. Concluyendo con estos resultados que las biopsias hepáticas podrían haberse evitado en el 70.5% de la población del estudio.⁴²

2.9 TRATAMIENTO

El tratamiento del HGNA se basa principalmente en cambios en el estilo de vida y el tratamiento temprano para prevenir los factores de riesgo cardiovasculares, sin embargo en la actualidad se dispone de una gama de fármacos los cuales su principal indicación es en DMT2, síndrome metabólico y obesidad. Ninguno de estos fármacos se encuentran con un alto grado de evidencia, ya que se encuentran en estudios fase 2 y 3.⁴³ Dada la estrecha relación con la DMT2 se han estudiado múltiples antidiabéticos como los agonistas del receptor activado por proliferadores peroximales, agonistas del receptor de péptido 1 similar al glucagón y los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa.

Los agonistas de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), son factores de transcripción activados por un ligando de hormonas nucleares que comprenden los siguientes subtipos: alfa, gamma, gama y delta. La activación de alfa reduce el nivel de triglicéridos y la homeostasis energética, los gamma provocan sensibilización a la insulina y el metabolismo de la glucosa, por último los gama y delta



mejoran el metabolismo de los ácidos grasos.⁴⁴ El fármaco más estudiado de este grupo farmacológico es pioglitazona, soportado por un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, con una dosis de 45mg diarios de pioglitazona durante 72 semanas, el cual mostró una leve mejoría en la fibrosis hepática y en gran medida redujo el empeoramiento de la categoría histopatológica en pacientes con diabetes tipo 2, concluyendo que es eficaz y seguro ya que solo en se reportó como efecto adverso la ganancia de 2.5kg en promedio en el grupo de pioglitazona.⁴⁵

Los GLP-1R son unos de los farmacos más prometederos en el tratamiento de la diabetes mellitus es por eso que tambien se ha estudiado en obesidad e HGNA en pacientes con y sin diabetes mellitus. En una revision sistematica recientemente publicada se analizaron 10 ensayos clinicos en donde el principal farmaco estudiado fue liraglutida, en dos estudios los pacientes tenian diagnostico de HGNA confirmados por biopsia y en los otros ocho tenian diagnostico por medicion de grasa hepatica mediante resonancia magnetica. Se concluyo que hubo una mejora significativa en la grasa hepatica en cinco de los ensayos en los que se copararon frente a placebo, en todos los ensayo se concluyo que hubo disminucion de la concentracion serica de aminotransferasas, disminucion del peso corporal y disminucion de la hemoglobina glicosilada hasta del 1%. Sin embargo, ninguno de los ensayos mostró mejora significativa en cuanto a la fibrosis hepática. Estos medicamentos fueron bien tolerados sin embargo de los efectos adversos predominaron los gastrointestinales (nauseas, vomitos, hiporexia, estreñimiento y evacuaciones disminuidas de consistencia).⁴⁶

Los iSGLT2 son un grupo de medicamentos que en la ultima decada han demostrado una gran utilidad en las enfermedades metabolicas, por sus numerosos efectos de clase.



Estos fueron sintetizados a principios de los noventas a partir de la molecula de florizina la cual fue manipulada para hacerla selectiva a el cotransportador sodio-glucosa 2 y evitar los efectos indeciables.⁴⁷ La primera aparicion de estos farmacos en la guia de practica clínica de la ADA fue en 2015 donde la recomendaban como farmaco de segunda linea con una eficacia intermedia y posibles efectos adversos como las infecciones urinarias.⁴⁸ Actualmente en las guias de 2024 aparece como farmaco de primera linea, considerando su beneficios cardioprotector y renoprotector asi como su impacto sobre la obesidad.⁴⁹

Alessandro Mantovani y colaboradores en una revision sistematica, analizaron 7 ensayos clicos de este grupo de farmacos siendo el mas estudiado la dapagliflozina con 4 estudios. Todos los estudios incluyeron pacientes con diagnostico de obesidad y utlizaron metodos de imagen como elastografia y resonancia magnetica midiendo la dencidad de la fracccion de grasa visceral. Concluyendo que frente a placebo el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tienen una disminucion significativa en la reduccion de grasa hepatica, disminucion del peso corporal, disminucion de la hemoglobina glicada y aminotranferasas, sin embargo, no hubo diferencia en el estadio de fibrosis.⁴⁶

3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad del HGNA tiene una prevalencia mundial del 25% y es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El HGNA abarca un continuo de enfermedad desde la esteatosis con o sin inflamación leve, hasta la esteatohepatitis no alcohólica, que se caracteriza por necroinflamación y una progresión más rápida de



la fibrosis que el hígado graso alcohólico. El HGNA tiene una asociación bidireccional con componentes del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, la cual aumenta el riesgo de cirrosis y complicaciones relacionadas. Aunque las principales causas de muerte en personas con HGNA son las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias malignas extrahepáticas, la fibrosis hepática avanzada es un marcador pronóstico clave para el desenlace y la mortalidad, y se puede evaluar con combinaciones de pruebas no invasivas.⁸

Actualmente no existe una terapia aprobada para la esteatosis hepática, aunque varios medicamentos aún se encuentran en etapa de desarrollo. Debido a la fisiopatología compleja y la heterogeneidad sustancial de los fenotipos de la enfermedad, es probable que se requiera un tratamiento multiobjetivo. Un estilo de vida saludable y la reducción de peso siguen siendo la piedra angular para la prevención y el tratamiento.

En el Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez se cuenta con un servicio de Clínica de Diabetes en el cual se da seguimiento estricto de los pacientes, así como promoción del apego al tratamiento. Hemos observado desde la adición de la Dapagliflozina, los pacientes que se encuentran con este fármaco han disminuido el índice de fibrosis 4, al llegar a un control metabólico y reducir la concentración sérica de las enzimas hepáticas. En un ensayo clínico publicado en 2017 por la asociación americana de diabetes se comparó la eficacia de ipragliflozina versus pioglitazona a 24 semanas en pacientes con DMT2 complicada con HGNA, se midió por medio de tomografía computada la densidad de la fracción de hígado y bazo. Se obtuvo como resultado primario, el cambio con respecto al valor inicial en la relación de atenuación entre el hígado y el bazo, concluyendo que a 24 semanas no había diferencia significativa



entre ambos fármacos, sin embargo, en el grupo de ipragliflozina se observó disminución del peso corporal y el área de grasa abdominal.⁵⁰ En dicho estudio no se comparó el estadio de fibrosis, por lo que nos hemos planteado ¿si el uso de Dapagliflozina puede reducir el estadio de fibrosis o evitar la progresión de la enfermedad utilizando el cálculo del FIB-4?

4.-JUSTIFICACIÓN.

Actualmente es un problema de salud pública las enfermedades metabólicas y al pasar de los años las complicaciones son cada vez más evidentes, causando un gran impacto en la morbimortalidad, así como, el importante impacto socioeconómico que esto conlleva. Teniendo la necesidad de alternativas para la identificación oportuna del HGNA se han desarrollado índices que son de gran utilidad, ya que estos nos permiten comenzar el abordaje diagnóstico de una manera económica y con alto rendimiento diagnóstico. El FIB-4 es una herramienta con alto rendimiento diagnóstico que su principal función es evitar que se realice una biopsia hepática si no es necesario y limitar este procedimiento solo a pacientes que tiene riesgo indeterminado. Sterling desarrollador del FIB-4 aclara que la herramienta no está exenta de limitaciones, pues se desarrolló en una corte de sujetos que no incluían a adultos jóvenes ni a adultos mayores, también refiere que al clasificarse en estadios avanzados es necesario un estudio de extensión con mayor especificidad como lo es la elastografía o la resonancia magnética.⁵¹

En el Hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez” así como en la mayoría de los hospitales de nuestro país es complicado el acceso a herramientas diagnosticas como la



Elastografía y la Resonancia Magnética, por lo que herramientas como FIB-4 cobran relevancia en nuestro entorno.

El presente estudio permitirá evaluar el efecto potencial de Dapagliflozina tras tres meses de uso, en la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes tipo 2 en la Clínica de Diabetes del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez mediante la estimación del índice de fibrosis 4.

5.- HIPÓTESIS

5.1 HIPÓTESIS NULA: El uso de Dapagliflozina a una dosis convencional, no modifica el cálculo del FIB-4 tras tres meses de su uso en pacientes con DMT2 en la Clínica de Diabetes del hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”

5.2 HIPÓTESIS ALTERNA: El uso de Dapagliflozina a una dosis convencional, modifica el cálculo del FIB-4 tras tres meses de su uso en pacientes con DMT2 en la Clínica de Diabetes del hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”

6.-OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de Dapagliflozina en el índice de fibrosis 4, después de tres meses de tratamiento en pacientes con DMT2 en el Hospital “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar las características clínicas y demográficas en pacientes con diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico.



2. Determinar el índice de fibrosis-4 antes del inicio de Dapagliflozina y después de 3 meses en la población estudiada.
3. Determinar la prevalencia de hígado grado no alcohólico en pacientes con DMT2
4. Determinar si se presentaron efectos adversos relacionados con el uso de Dapagliflozina en la población estudiada.

7.-DISEÑO METODOLÓGICO (MATERIAL Y MÉTODOS)

7.1 TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, de cohorte retrospectiva, longitudinal y analítica.

7.2 UNIVERSO

Pacientes adultos de 35 a 65 años con diagnóstico de DMT2 y al menos tres meses de uso de Dapagliflozina del hospital "Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez" en el periodo de enero de 2022 a octubre de 2023.

7.3 MUESTRA

Se realizó una búsqueda en la base de datos de la clínica de DM y se registraron a los pacientes con diagnóstico de DMT2 en el hospital "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" en el periodo establecido, encontrando 775 pacientes de los cuales 405 se encuentran en tratamiento con Dapagliflozina, 96 cumplieron criterios de inclusión para estudio. No se realizó cálculo de tamaño de muestra.

De los 370 pacientes que no se encontraban en tratamiento con dapagliflozina, cumplieron criterios de inclusión 112. En pacientes y controles se registraron datos clínicos y bioquímicos de laboratorio y se realizó medición de FIB-4 basal y a los 3 meses



en pacientes con tratamiento con Dapagliflozina. Los controles no recibieron tratamiento con iSGLT2 durante los 3 meses de seguimiento retrospectivo.

7.4 VARIABLES (OPERALIZACIÓN)

Variables dependientes: Índice Fib-4

Variables Independiente: Dapagliflozina

8.-MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos entre 35 y 65 años con diagnóstico de DMT2 y al menos tres meses de uso de Dapagliflozina del hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez” en el periodo de enero de 2022 a octubre de 2023.
- Pacientes con determinación sérica de AST/ALT y plaquetas basales y a los 3 meses del uso de Dapagliflozina.
- Paciente con expediente clínico completo

8.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, cirrosis o carcinoma hepático.
- Pacientes con tasa de filtración glomerular menor a $10 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- Expedientes con información incompleta

8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No hubo ninguno.



8.4 METODOLOGÍA

En todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se revisaron los expedientes clínicos para recolectar variables y su evolución. Se utilizó hoja de recolección de datos y se capturaron en base de datos de Excel. Se realizó la captura de datos mediante programa “paquete estadístico para las ciencias sociales” (SPSS) por sus siglas en inglés, en versión para Macintosh 22; y presentación de los datos en formato Word de la paquetería de Office.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó estadística descriptiva con medias y su desviación estándar y con valores absolutos y porcentajes. Se compararon grupos usando prueba T de student para variables numéricas y chi cuadrada para comparar variables categóricas entre pacientes y controles. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado significativo.

9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación encabezada por el Licenciado en Medicina Juan Guillermo Escobedo Rodríguez, con la asesoría del Médico Especialista en Medicina Interna Francisco Olán; ambos profesionales en el campo de la salud que ostentan títulos legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, cumpliendo lo estipulado en la Ley General de Salud, según sus últimas reformas (DOF-30-12-2009), en el Título Cuarto “Recursos Humanos para los Servicios de Salud”, Capítulo I “Profesionales, Técnicos y Auxiliares”, Artículo 79; y del Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100.



De acuerdo con la Ley General de Salud (últimas reformas DOF-30-06-2011), Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100, que establece las bases para la investigación en seres humanos, en concordancia con lo estipulado en el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki, la información recopilada no atenta contra su integridad física o moral, ya que parte de esta fue registrada de manera anónima, para garantizar la preservación de la identidad de los participantes para los procedimientos, tales como escritura, captura de datos, cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico. Considerada de bajo riesgo porque para su análisis se procedimientos comunes dentro de la práctica médica como toma de estudios de laboratorio o examen físico.

Se utilizarán los programas incluidos en la suite de productividad de Microsoft Office 360, Word y Excel, software Macintosh© versión 16.67 y un programa estadístico informático usado en las ciencias sociales y aplicadas, SPSS© versión 22.0, los tres con licencia de uso particular. La información recolectada fue sistematizada y analizada de forma nominal, para garantizar la preservación del anonimato de los participantes. El presente trabajo de investigación no presenta conflictos de intereses económicos, personales ni institucionales

10.- RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 208 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. Noventa y seis pacientes tratados con dapagliflozina durante 3 meses y 112 controles sin tratamiento con iSGLT 2. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años comparado con 51 años en los controles, sin diferencia estadísticamente



significativa. Los parámetros bioquímicos de los pacientes y controles se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Datos clínicos y de laboratorio de pacientes y controles con diabetes tipo 2.

VARIABLES	Todos n= 208	Pacientes n= 96	Controles n= 112	Valor de p
Edad	52 ±8.6	54 ±7.7	51 ±9.2	0.68
Sexo femenino	155 (74%)	74 (77%)	81 (72%)	0.43
Hemoglobina (13-17 g/dL)	12.2 ±2.1	12.2 ±2.2	12.3 ±2.0	0.68
Plaquetas (150-450 ×10 ⁹ /L)	269 ±106	285 ±115	255 ± 95	0.04
Colesterol (70-200 mg/dL)	213 ±109	209 ±57	218 ±148	0.64
Triglicéridos (50-150 mg/dL)	372 ±977	278 ±199	483 ±1429	0.24
Albumina (3.4-5.4 mg/dL)	3.7 ±0.7	3.7 ±0.7	3.7 ±0.7	0.64
AST (10-42 U/L)	37 ±61	35 ±73	38 ± 48	0.68
ALT (10-60 U/L)	33 ±36	28 ±21	37 ±44	0.09
Glucosa (70-110 mg/dL)	167 ±105	185 ±122	151 ±86	0.02
BUN (7-18 mg/dL)	20 ±13	21 ±16	20 ±11	0.58
Creatinina (0.60-1.10 mg/dL)	0.9 ±0.8	1.0 ±0.7	0.9 ± 0.8	0.60
Urea (15-40 mg/dL)	41 ±28	44 ±35	39 ±20	0.15
FIB-4 basal	1.4 ±1.2	1.12 ±1.13	1.5 ±1.4	0.20
CKD-EPI	85 ±31	85 ±31		

Las variables numéricas son mostradas en medias con desviación estándar. Las variables categóricas como valores y porcentajes. Aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), nitrógeno ureico en la sangre (BUN), índice de fibrosis 4 (FIB-4), colaboración sobre epidemiología de la enfermedad renal crónica (CKD-EPI). Un valor de p menor de 0.5 fue considerado como significativo.



Tabla 2. Datos comparativos del FIB-4 entre pacientes y controles en basal y a 3 meses.

	PACIENTES			CONTROLES		
	Basal	3 meses	Valor de p	Basal	3 meses	Valor de p
FIB-4	1.2 ±1.1	1.1 ±0.7	0.24	1.5 ±1.4	1.5 ±2.5	0.59

Se realizó análisis para comparar medias de valor de FIB-4 basal y a los 3 meses de tratamiento con dapagliflozina en pacientes y en controles. Se utilizó la prueba T de student para muestras relacionadas. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el valor de FIB-4. Índice de fibrosis 4 (FIB-4)

Tabla 3.

Variable	Todos n= 208	Pacientes n= 96	Controles n= 112	Valor de p
FIB-4 a los 3 meses	1.4 ±1.9	1.1 ±0.7	1.5 ±2.5	0.09

Se analizaron los datos de FIB-4 a los 3 meses de tratamiento con dapagliflozina con la prueba T de student para muestras independientes en pacientes y controles. Se observa una tendencia a un menor valor de FIB-4 en pacientes comparado con controles. Índice de fibrosis 4 (FIB-4)

11.- DISCUSIÓN

En la presente investigación tuvo como objetivo evaluar los posibles efectos de la dapagliflozina en el índice de fibrosis 4, ya que en estudios previos con dapagliflozina u otro iSGLT2 se había demostrado ampliamente la reducción de la grasa hepática e incluso mejorar la sensibilización a la insulina.^{42, 53}

En la revisión sistemática para el tratamiento en el HGNA publicado en 2022 donde se compararon siete ensayos clínicos, en uno de estos, plantearon en sus objetivos secundarios el efecto de los iSGLT2 en el grado de fibrosis sin embargo concluyeron que este grupo de fármacos no tiene ninguna diferencia significativa en comparación con grupos control, no así como los PPAR que al actualmente constituyen la primera línea de tratamiento con las limitaciones de aumento significativo de peso corporal, lo contrario



a los beneficios de los iSGLT2 donde su principal efecto es la reducción de la grasa hepática, el control glucémico y la disminución del peso corporal.⁴⁶

En este trabajo a pesar de una tendencia a la disminución del FIB-4 no tuvo una disminución significativa en relación al grupo control. Concordando con los estudios preveniente mencionados. Así mismo observamos que el grupo control los pacientes se al final del estudio la mayoría (67%) de los pacientes se encontraban en estadio leve de fibrosis mientras que el 27.7% se encontraron en moderado lo que sugiere 33% de los pacientes del grupo control son candidatos a realizar estudio de extensión mientras que del grupo de pacientes con dapagliflozina predominó el estadio leve de fibrosis con un 79.2%, por lo que solo el 20.8% sería meritorio de estudio de extensión.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el tiempo de estudio y la necesidad de establecer el grado de fibrosis mediante un instrumento con mayor rendimiento diagnóstico como la elastografía o biopsia hepática.

12.- CONCLUSIÓN:

El uso de Dapagliflozina a una dosis convencional, no modifica el cálculo del FIB-4 tras tres meses de su uso en pacientes con DMT2.

Se encontró que más del 20% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encuentran en estadios moderado y avanzado por lo que acorde a la guía de endocrinólogos clínicos de norteamericana se recomienda realizar estudio de extensión para valorar la extensión del daño y el protocolo a seguir.

No se reportaron efectos adversos relacionados con el uso de dapagliflozina en la población estudiada.



13.- PERSPECTIVAS:

El desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, contribuirán al aporte de cada vez más recomendaciones sólidas, así como mejores estrategias de diagnóstico y terapéutica de complicaciones metabólicas como es el hígado graso no alcohólico. Así como el uso de recursos diagnósticos los cuales ayuden a evitar complicaciones y la identificación precoz para evitar complicaciones e incluso desenlaces terminales de la enfermedad.

Terapéuticas innovadoras se han estado presentado sin embargo aún no se encuentra en bien definido el mecanismo del como evitan la progresión de la enfermedad, sin embargo, todos estos medicamentos tienen en común que son antidiabéticos. Por lo que aún hay un gran campo de estudio.



REFERENCIAS

- (1)
 1. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México; 2020.
- (2)
 2. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65.
- (3)
 3. Campos-Nonato I, Galván O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65.
- (4)
 4. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME, et al. Preparing for the NASH epidemic: A call to action. *Diabetes Care* [Internet]. 2021;44(9):2162–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dci21-0020>
- (5)
 5. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the study of liver diseases (AASLD). *Endocr Pract* [Internet]. 2022;28(5):528–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
- (6)
 6. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericàs JM, et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol* [Internet]. 2020;72(1):14–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.027>
- (7)
 7. Mirarchi L, Amodeo S, Citarrella R, Licata A, Soresi M, Giannitrapani L. SGLT2 inhibitors as the most promising influencers on the outcome of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(7):3668. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23073668>



- (8)
8. Gracen L, Hayward K, Aikebuse M, Russell A, O'Beirne J, Irvine K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: low referral rate of patients at increased risk of progressive liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2022;77:S172. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(22\)00722-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(22)00722-x)
- (9)
9. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(6):377–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0144-8>
- (10)
10. Powell EE, Searle J, Mortimer R. Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. *Gastroenterology* [Internet]. 1989;97(4):1022–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)91513-8](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(89)91513-8)
- (11)
11. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology* [Internet]. 1998;114(4):842–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2)
- (12)
12. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* [Internet]. 1999;107(5):450–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00271-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00271-5)
- (13)
13. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* [Internet]. 2001;120(5):1183–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.23256>
- (14)
14. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniguchi M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2003;125(2):437–43. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00907-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00907-7)
- (15)
15. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease.



- Gastroenterology [Internet]. 2008;134(2):568–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.039>
- (16)
16. Hirsova P, Ibrabim SH, Gores GJ, Malhi H. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. J Lipid Res [Internet]. 2016;57(10):1758–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.r066357>
- (17)
17. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388–402.
- (18)
18. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021;18(4):223–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
- (19)
19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: HEPATOLOGY, Vol. XX, No. X 2016. Hepatology [Internet]. 2016;64(1):73–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>
- (20)
20. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. Ann Hepatol [Internet]. 2014;13(2):166–78. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)30879-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681(19)30879-8)
- (21)
21. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology [Internet]. 2020;158(7):1999-2014.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- (22)
22. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of histologic disease activity with progression of nonalcoholic fatty liver disease. JAMA Netw Open [Internet]. 2019;2(10):e1912565. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12565>



(23)

23. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(6):1828-1837.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024>

(24)

24. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* [Internet]. 2020;69(9):1691–705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622>

(25)

25. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(6):349–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>

(26)

26. Barquera S, Hernandez-Barrera L, Tolentino ML, Espinosa J, Ng SW, Rivera JA, et al. Energy intake from beverages is increasing among Mexican adolescents and adults. *J Nutr* [Internet]. 2008;138(12):2454–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/jn.108.092163>

(27)

27. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004;89(6):2963–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031855>

(28)

28. Min H-K, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* [Internet]. 2012;15(5):665–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.004>

(29)

29. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol* [Internet]. 2013;218(3):R25-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-13-0201>

(30)

30. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis



in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2004;106(6):635–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20030326>

(31)

31. van der Poorten D, George J. Disease-specific mechanisms of fibrosis: hepatitis C virus and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2008;12(4):805–24, ix. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2008.07.003>

(32)

32. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* [Internet]. 2016;63(3):764–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28356>

(33)

33. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;158(7):1913–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.311>

(34)

34. Hannah WN Jr, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and endpoints in clinical trials. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(12):756–63.

(35)

35. Zhu C, Tabas I, Schwabe RF, Pajvani UB. Maladaptive regeneration - the reawakening of developmental pathways in NASH and fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(2):131–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00365-6>

(36)

36. Yanger K, Zong Y, Maggs LR, Shapira SN, Maddipati R, Aiello NM, et al. Robust cellular reprogramming occurs spontaneously during liver regeneration. *Genes Dev* [Internet]. 2013;27(7):719–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.207803.112>

(37)

37. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun* [Internet]. 2013;4(1):2823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3823>



(38)

38. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2020;323(12):1175–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2298>

(39)

39. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* [Internet]. 2013;58(5):1007–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.021>

(40)

40. 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* [Internet]. 2011;54(3):1082–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24452>

(41)

41. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104–12.

(42)

42. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* [Internet]. 2010;30(4):546–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x>

(43)

43. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* [Internet]. 2021;372:m4747. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4747>

(44)

44. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* [Internet]. 2011;2(4):236–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2231-4040.90879>

(45)

45. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016;165(5):305–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M15-1774>



(46)

46. Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022;7(4):367–78. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00261-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00261-2)

(47)

47. Mauricio D. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: from the bark of apple trees and familial renal glycosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2013;141 Suppl 2:31–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(13\)70061-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(13)70061-7)

(48)

48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* [Internet]. 2015;33(2):97–111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>

(49)

49. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S158–78.

(50)

50. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;40(10):1364–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0518>

(51)

51. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [Internet]. 2006;43(6):1317–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21178>

(52)

52. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(3):1020–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2260>



(53)

53. Latva-Rasku A, Honka M-J, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(5):931–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1569>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.