



# **Universidad Nacional Autónoma de México**

**Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,  
Odontológicas y de la Salud**

**Epidemiología Clínica**

**Desarrollo y validación de un puntaje de predicción de riesgo  
de esteatosis hepática metabólica en población adulta  
mexicana.**

Tesis

Que para optar por el grado de  
**Doctora en Ciencias**

Presenta

**Daniela Contreras Estrada**

**Tutor Principal de Tesis**

Dr. Edgar Denova Gutiérrez,  
Instituto Nacional de Salud Pública

**Miembros del Comité Tutor**

Dra. Patricia Clark Peralta.

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Nalú Navarro Álvarez

Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición

“Salvador Zubirán”



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Tabla de Contenido**

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| <b>Agradecimientos</b>                              | 3  |
| <b>Lista de Abreviaturas</b>                        | 4  |
| <b>Marco Teórico</b>                                | 6  |
| <b>Planteamiento del problema</b>                   | 34 |
| <b>Justificación</b>                                | 37 |
| <b>Pregunta de investigación</b>                    | 38 |
| <b>Hipótesis</b>                                    | 38 |
| <b>Objetivos</b>                                    | 38 |
| <b>Materiales y métodos</b>                         | 39 |
| <b>Definición y operacionalización de variables</b> | 47 |
| <b>Consideraciones éticas</b>                       | 50 |
| <b>Recursos humanos, materiales y financieros</b>   | 51 |
| <b>Referencias</b>                                  | 75 |
| <b>Anexos</b>                                       | 84 |

## **Agradecimientos**

Gracias a quiénes con su luz  
me han acompañado a hacer  
uno de mis más grandes sueños,  
realidad

## Lista de Abreviaturas

|         |                                                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALT     | Alanina aminotransferasa                                                                    |
| AST     | Aspartato aminotransferasa                                                                  |
| AUROC   | Área bajo la curva                                                                          |
| AVAD    | Años de vida ajustados por discapacidad                                                     |
| AVP     | Años de vida perdidos                                                                       |
| CTS     | Cohorte de Trabajadores de la Salud                                                         |
| DM2     | Diabetes tipo 2                                                                             |
| ECNT    | Enfermedades crónicas no transmisibles                                                      |
| ECV     | Enfermedades cardiovasculares                                                               |
| EHGNA   | Enfermedad por hígado graso no alcohólico                                                   |
| EHNA    | Esteatohepatitis no alcohólica                                                              |
| ENSANUT | Encuesta Nacional de Salud y Nutrición                                                      |
| FLI     | Índice de hígado graso                                                                      |
| GBD     | Carga mundial de las enfermedades                                                           |
| GGT     | Gamma-glutamyl transferasa                                                                  |
| HDL-c   | Lipoproteínas de alta intensidad                                                            |
| HSI     | Índice de esteatosis hepática                                                               |
| HTA     | Hipertensión arterial                                                                       |
| IMC     | Índice de masa corporal                                                                     |
| LAP     | Producto de acumulación de lípidos                                                          |
| LFS     | Puntaje de grasa hepática para Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica |
| MALFD   | Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica                                |
| MASH    | Esteatohepatitis no alcohólica                                                              |
| MASLD   | Esteatosis hepática metabólica                                                              |

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| OMS  | Organización Mundial de la Salud  |
| SMet | Síndrome metabólico               |
| VIH  | Virus de inmunodeficiencia humana |
| VPN  | Valor predictivo negativo         |
| VPP  | Valor predictivo positivo         |

## Marco Teórico

La esteatosis hepática metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés)<sup>i</sup> es una afección hepática potencialmente grave que genera pérdidas económicas, altos costos de atención médica y una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud.<sup>1,2</sup> Adicionalmente, MASLD es una enfermedad biológica y clínicamente heterogénea, que cubre un amplio espectro de condiciones histológicas que aumentan tanto la morbilidad como la mortalidad.<sup>3</sup> MASLD se considera como una enfermedad multisistémica que forma parte de la manifestación hepática del síndrome metabólico (SMet).<sup>4</sup>

La gran mayoría de las personas con MASLD tienen esteatosis hepática aislada, sin embargo, una proporción más pequeña desarrolla esteatohepatitis metabólica (MASH, por sus siglas en inglés). Este último grupo tiene un aumento de fibrosis hepática la cual eventualmente conduce a cirrosis, cáncer de hígado y muerte.<sup>5</sup> Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en pacientes con MASLD; otras causas comunes incluyen: complicaciones relacionadas con el hígado, enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 (DM2) y cáncer.<sup>6,7</sup> El cáncer de hígado es considerado como la segunda causa principal de años de vida perdidos (AVP) entre todos los tipos de cáncer a nivel mundial.<sup>8</sup>

Por un lado, MASLD está estrechamente relacionada con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) de alta prevalencia con una superposición sustancial en los enfoques de salud pública y del sistema de salud necesarios para prevenir y manejar estas condiciones. Sin embargo, MASLD está prácticamente ausente de las principales estrategias y planes de acción globales y nacionales diseñados para combatir las ECNT.<sup>9,10</sup> Por otro lado, MASLD es una enfermedad con implicaciones clínicas, sociales y económicas, sin embargo, este término es poco conocido fuera de los campos de la hepatología y la gastroenterología y aún no existe un movimiento mundial de salud pública para abordar esta enfermedad.<sup>11</sup>

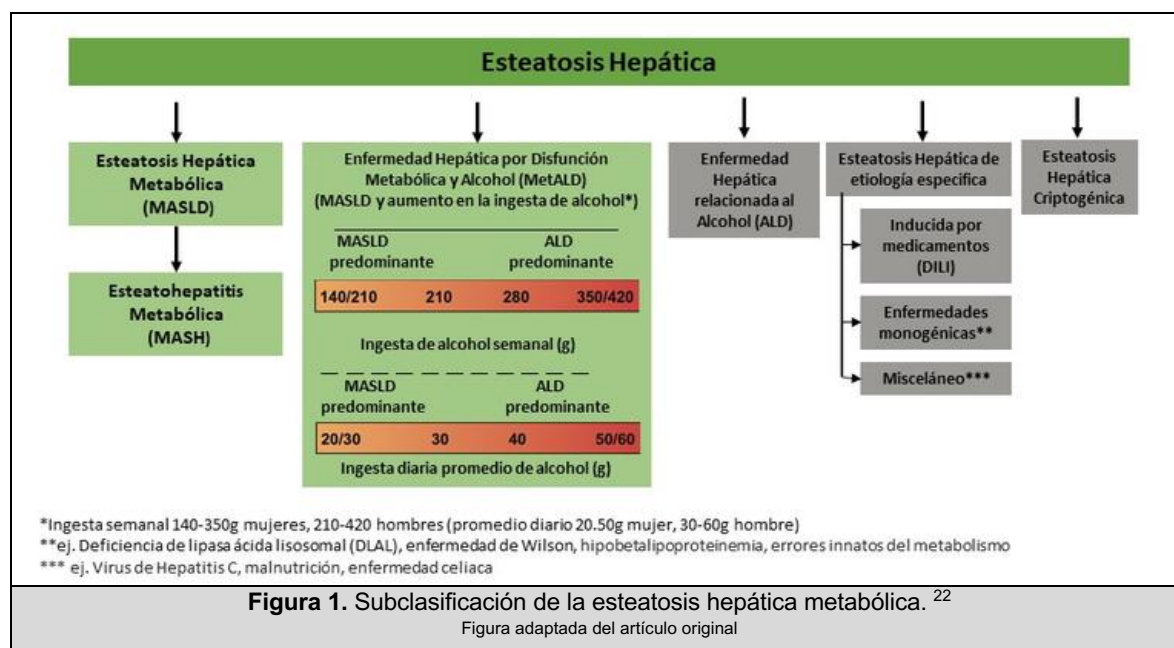
MASLD tiene una prevalencia considerable y creciente, a pesar de ello, menos del 5% de las personas con MASLD son conscientes de su enfermedad en comparación con el 38% de las personas con hepatitis viral.<sup>12</sup> Aunado a esto, una encuesta global de más de 2,200 médicos destacó recientemente la brecha de conocimiento sobre MASLD entre los proveedores, especialmente para los médicos de atención

---

<sup>i</sup> La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha renombrado recientemente a Esteatosis Hepática Metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés *Metabolic associated steatotic liver disease*).<sup>22</sup> Existe evidencia que ha confirmado que MASLD es un término equivalente a EHGNA, por lo que en este escrito se utilizarán estos términos de manera intercambiable.<sup>124</sup>

primaria y endocrinólogos.<sup>13</sup> Otra encuesta reciente de 751 médicos en los Estados Unidos, la cual incluye médicos de atención primaria, endocrinólogos y gastroenterólogos o hepatólogos, encontraron que subestimaban la prevalencia de MASLD en grupos de alto riesgo (p. ej., aquellos que viven con obesidad severa o DM2) y que había una subutilización de medicamentos con eficacia comprobada en MASH.<sup>14</sup> Finalmente, el diagnóstico y la derivación a especialistas para el manejo siguen siendo bajos entre los endocrinólogos.<sup>14,15</sup> A diferencia de otras afecciones crónicas de alta prevalencia (es decir, obesidad, DM2 y ECV), MASLD ha recibido poca atención desde una perspectiva de salud pública con estrategias de salud global caracterizadas como inadecuadas y fragmentadas.<sup>16</sup> Este enigma del aumento de la carga de la enfermedad, la conciencia limitada y la inercia clínica exacerba el desafío de la salud pública. Esto es especialmente relevante dado el hecho de que la gran mayoría de las personas que viven con DM2, que pueden tener MASLD subyacente, son atendidas predominantemente por médicos de atención primaria y endocrinólogos, pero permanecen sin diagnóstico ni tratamiento.<sup>17</sup>

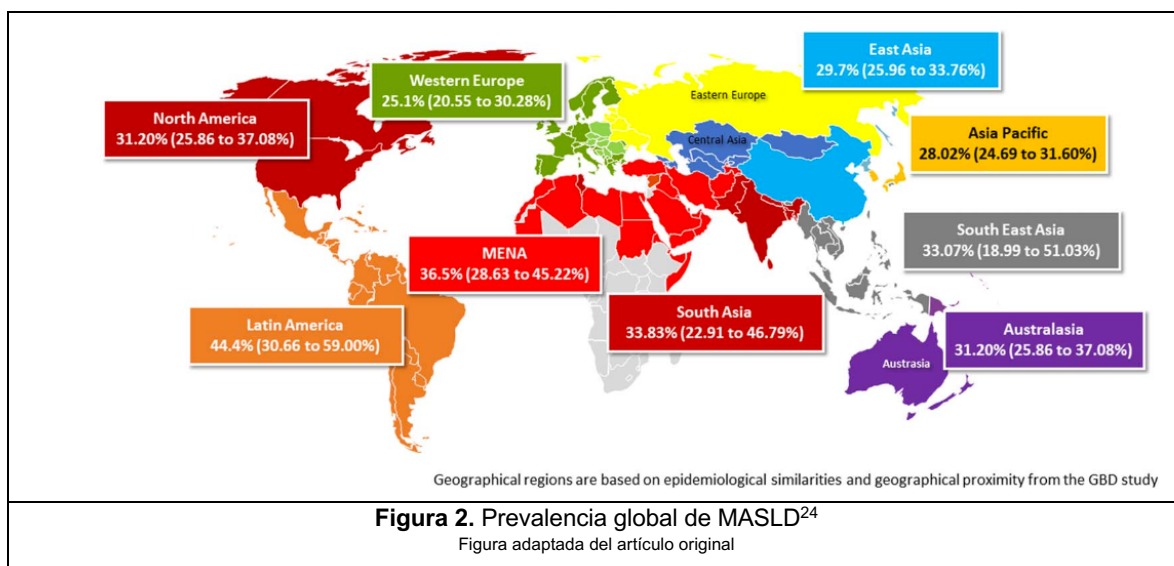
MASLD se define como la presencia de esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos en asociación con al menos uno de cinco factores de riesgo cardiometabólico, y la ausencia de otras causas de esteatosis hepática y de un consumo elevado de alcohol (definido como < 20 g/día para mujeres y <30 g/día para hombres).<sup>18–20</sup> Es un término utilizado para definir el amplio espectro de la enfermedad.<sup>21</sup>



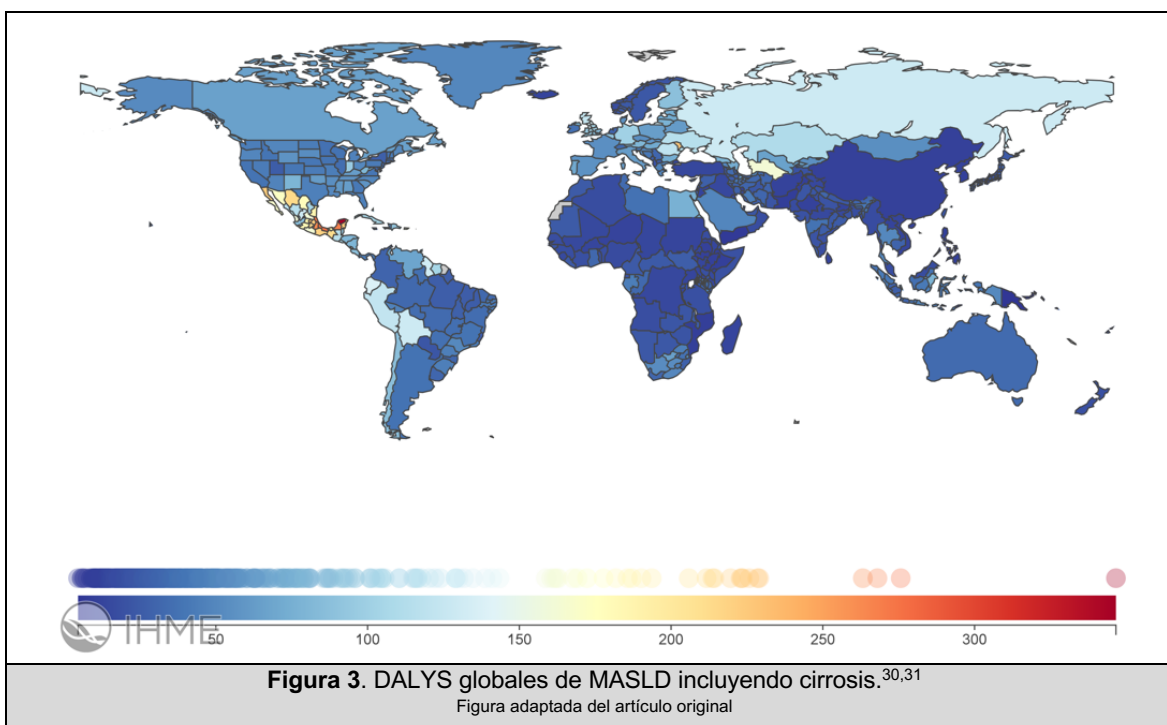
MASH, es un subtipo de MASLD en la que se presenta esteatosis hepática la cual está asociada con inflamación hepática (lobulillar y/o portal), daño celular con balonización de los hepatocitos y fibrosis. La inflamación lobulillar es clásicamente leve, caracterizada por un infiltrado de células inflamatorias mixtas. Otros hallazgos histológicos pueden incluir cuerpos de Mallory-Denk, depósitos de hierro, hepatocitos periportales con núcleos vacuolados, reacción ductular, megamitocondrias, lipogranulomas lobulillares, células de Kupffer resistentes al ácido peryódico-Schiff-diafásica y fibrosis perisinusoidal/pericelular de la zona 3 acinar, que puede ser indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica.<sup>23</sup>

## Panorama epidemiológico

### a. Global



MASLD es la causa de enfermedad hepática crónica más común en el mundo con una prevalencia global de 25% al 38%, encontrándose las prevalencias más altas en América Latina y en Oriente medio y África del Norte (MENA, por sus siglas en inglés).<sup>24</sup> La prevalencia aumenta proporcionalmente con el grado de obesidad, en este caso, se ha sugerido que hasta un 80% de las personas que viven con obesidad podrían desarrollarla.<sup>25</sup> Adicionalmente, MASLD está altamente asociada con el SMet y con la DM2, observándose en 4.7%-63.7% de personas con DM2.<sup>26-29</sup>



De acuerdo con los resultados reportados en 2019 por el estudio de la carga mundial de la enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés), el 72.5% de todas las causas de cirrosis y otras enfermedades hepáticas, fueron secundarias a MASLD.<sup>32</sup> La medición de la carga de la enfermedad por MASLD resultó en 4.4 millones (Intervalo de Incertidumbre [UI, por sus siglas en inglés] 95%: 3.3–5.7) de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) globales en 2019. Mientras que, la cirrosis y el cáncer de hígado contribuyeron con el 81.7% (UI 95% 75.8-86.8) y el 18.3% (UI 95% 13.2-24.2) de los AVAD debidos a MASLD, respectivamente.<sup>33</sup>

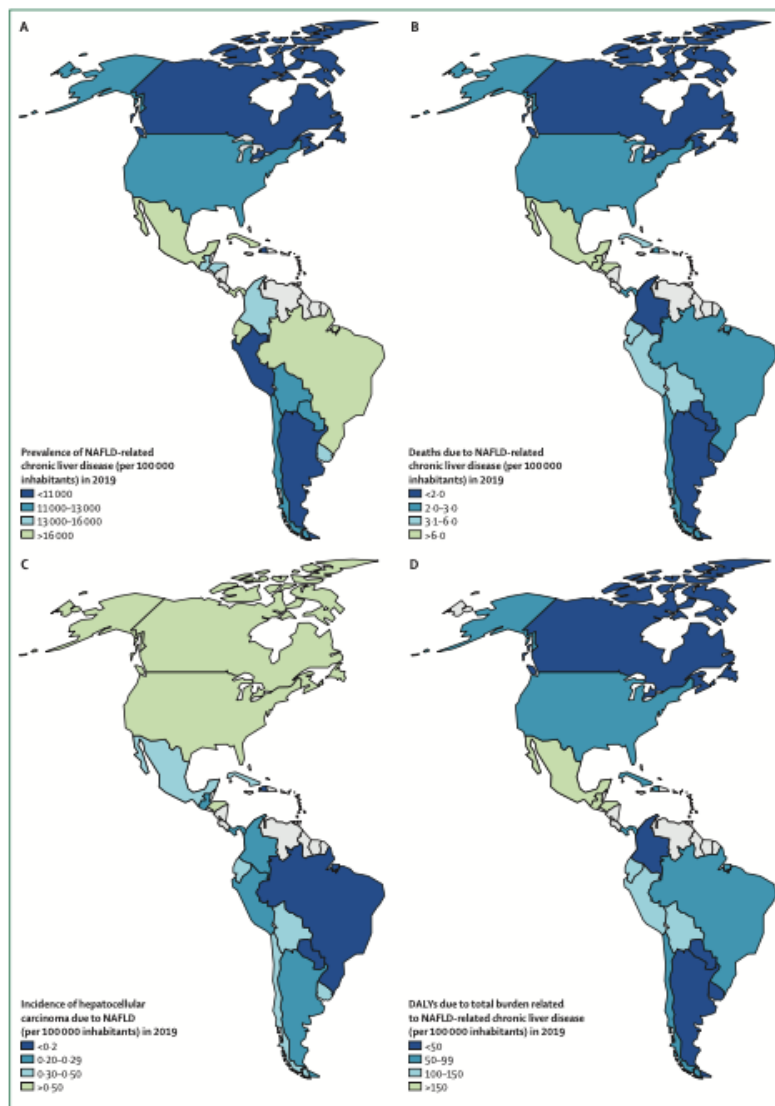
| <b>Tabla 1.</b> Prevalencia e incidencia de MASLD en la población general de 20 años o más en 2019 <sup>24,31,34</sup> |                                              |                              |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Tabla adaptada del artículo original                                                                                   |                                              |                              |                         |
| Región                                                                                                                 | MASLD casos prevalentes (95% IC)             | MASLD prevalencia % (95% IC) | MASH prevalencia % (ES) |
| Global                                                                                                                 | 1,659,117,735<br>(949,165,794–2,586,363,388) | 32.16<br>(18.40–50.14)       | 5.27 (2.63)             |
| North America and Australia                                                                                            | 114,045,578<br>(64,231,734 – 169,372,899)    | 38.47<br>(22.68–57.13)       | 5.00 (2.50)             |
| Asia Pacific                                                                                                           | 46,136,112<br>(27,330,451–70,714,153)        | 29.77<br>(17.63–45.62)       | 4.49 (2.24)             |
| Western Europe                                                                                                         | 111,718,667<br>(65,698,291–170,257,947)      | 32.47<br>(19.10–49.49)       | 4.02 (2.01)             |
| South-East Asia                                                                                                        | 108,737,386<br>(47,004,428–209,270,635)      | 24.25<br>(10.48–46.68)       | 5.30 (2.65)             |
| East Asia                                                                                                              | 375,230,029<br>(231,125,331–555,524,082)     | 32.31<br>(19.90–47.84)       | 4.76 (2.38)             |

|                              |                                          |                        |             |
|------------------------------|------------------------------------------|------------------------|-------------|
| South Asia                   | 325,282,875<br>(176,804,963–527,957,711) | 29.29<br>(15.92–47.53) | 5.42 (2.71) |
| Latin America                | 150,763,397<br>(79,944,455–241,897,379)  | 34.45<br>(18.27–55.27) | 7.11 (3.55) |
| North Africa and Middle East | 161,931,825<br>(102,266,579–227,841,906) | 42.62<br>(26.92–59.97) | 5.85 (2.93) |

IC: intervalo de confianza

## b. Latinoamérica

En el continente americano, la prevalencia de MASLD tiene un rango del 10 al 46%, siendo Estados Unidos, Belice, Barbados y México los países con mayor prevalencia.<sup>25</sup> El uso de los servicios de salud y los gastos relacionados a la enfermedad son elevados en pacientes con MASLD y con fibrosis avanzada, por lo que se estima que la carga económica debido a MASLD incrementa en las próximas décadas.<sup>26</sup> Se ha demostrado como la mayoría de los factores de riesgo de MASLD son modificables y susceptibles de ser reducidos por las políticas de salud pública, sin embargo, hasta la fecha, no hay información sobre políticas de salud pública relacionadas con MASLD en las Américas. En la actualidad, solamente siete (41%) países tienen un registro de la carga de MASLD (**figura 3**), y los esfuerzos de concientización son escasos, por lo que la implementación de políticas de salud pública en las Américas podría disminuir la carga de MASLD.<sup>35</sup>



**Figura 4.** Principales resultados relacionados con MASLD en las Américas en 2019  
 (A) Prevalencia de enfermedad hepática crónica por MASLD. (B) Muertes atribuibles a MASLD.  
 (C) Incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con MASLD. (D) AVAD debidos a MASLD.<sup>35</sup>  
 Figura adaptada del artículo original

### c. México

Estudios recientes sugieren una prevalencia de MASLD entre el 46% y 53.2%, y de hasta 53.2% (51.8% y 54.7 para mujeres y hombres respectivamente) en México.<sup>36–39</sup> La carga de la enfermedad asociada a MASLD en México y sus estados se puede observar en la **tabla 2**, con sus respectivas unidades de incertidumbre de acuerdo la base de datos del GBD 2021.<sup>40</sup> En esta tabla, se encuentran las tasas de valores por 100,000 habitantes. Los estados con mayor prevalencia e incidencia son Ciudad de México, Estado de México y Veracruz La mayor mortalidad,

afectación por años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), por años de vida perdidos por discapacidad (AVPD), y por años de vida perdidos (AVP) son Estado de México, Puebla y Veracruz, respectivamente.<sup>33,40</sup>

**Tabla 2.** Carga de la enfermedad asociada a MASLD en México por 100,000 habitantes en ambos sexos y en todas las edades.<sup>40</sup>

| location_name       | Prevalencia<br>(95% IU)                 | Incidencia<br>(95% IU)             | Mortalidad<br>(95% IU)       | AVPD<br>(95% IU)            | AVAD<br>(95% IU)                  | AVP<br>(95% IU)                   |
|---------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Mexico              | 23275626.3<br>(21346994.1 - 25456383.1) | 936735.7<br>(861434.1 - 1015172.6) | 9302.5<br>(6904.6 - 12056.5) | 2890.3<br>(1829.3 - 4427.8) | 270819.1<br>(199976.3 - 358570.1) | 267928.8<br>(198079.2 - 355743.9) |
| Aguascalientes      | 248593.4<br>(227981.6 - 272960.5)       | 10715.1<br>(9758.2 - 11642.7)      | 78.1<br>(59.8 - 103.5)       | 24.9<br>(15.4 - 39)         | 2376.6<br>(1763.2 - 3177.4)       | 2351.7<br>(1744.8 - 3151.5)       |
| Baja California     | 730705.3<br>(667851.3 - 804000.7)       | 31135.3<br>(28443.2 - 33939.1)     | 307.0<br>(227.1 - 409.9)     | 99.5<br>(62.1 - 156.7)      | 9626.6<br>(6953.5 - 12860.2)      | 9527.1<br>(6864.4 - 12728.3)      |
| Baja California Sur | 156490.2<br>(143190.3 - 170469.2)       | 6447.8<br>(5869.4 - 7040.2)        | 46.8<br>(35.9 - 61.3)        | 20.5<br>(13.2 - 31.1)       | 1467.6<br>(1103.1 - 1951.6)       | 1447.1<br>(1086.5 - 1926.6)       |
| Campeche            | 177243.1<br>(161722.8 - 193493.3)       | 7339.3<br>(6702.9 - 8029.2)        | 96.1<br>(75 - 122.3)         | 28.9<br>(18.7 - 43.2)       | 2806.1<br>(2177.6 - 3610.7)       | 2777.2<br>(2159.6 - 3585)         |
| Coahuila            | 588186.2<br>(538251.4 - 645804.7)       | 23957.7<br>(22050.9 - 26113.8)     | 215.6<br>(163.7 - 280.2)     | 70.0<br>(42.5 - 108.9)      | 6277.9<br>(4718.5 - 8261.7)       | 6207.9<br>(4658.7 - 8191.1)       |
| Colima              | 140586.5<br>(129095.6 - 153489.3)       | 5572.3<br>(5100.9 - 6019.6)        | 62.3<br>(47.6 - 80.2)        | 22.1<br>(14 - 33.8)         | 1871<br>(1432.1 - 2450.6)         | 1848.9<br>(1415 - 2426.2)         |
| Chiapas             | 941569.3<br>(860467.1 - 1038857.8)      | 41747.1<br>(37919.9 - 45727.4)     | 449.2<br>(336.1 - 594.7)     | 110.8<br>(69.0 - 172.3)     | 13078.5<br>(9598.5 - 17533.6)     | 12967.7<br>(9491.7 - 17412.1)     |
| Chihuahua           | 670469.9<br>(611240.1 - 735185.2)       | 27755.7<br>(25431.2 - 30110.6)     | 290.2<br>(218.6 - 378.6)     | 89.4<br>(54.7 - 142.6)      | 8956.2<br>(6570.6 - 11776.3)      | 8866.9<br>(6509.2 - 11695.7)      |
| Ciudad de México    | 1805999.8<br>(1639055.7 - 1972915.6)    | 64399.3<br>(59337.7 - 69431.3)     | 462.4<br>(332.3 - 625.1)     | 175.9<br>(106.2 - 272.2)    | 13326.6<br>(9466.9 - 18482.4)     | 13150.7<br>(9338.6 - 18267.2)     |
| Durango             | 330920.2<br>(303682.5 - 360306.2)       | 13549.1<br>(12435 - 14732.5)       | 85.1<br>(65.1 - 108)         | 32.1<br>(20.4 - 47.9)       | 2407.7<br>(1831.6 - 3103.2)       | 2375.6<br>(1806.2 - 3074.5)       |
| Guanajuato          | 1184087.4<br>(1089327.5 - 1297562.4)    | 49571.5<br>(45246.5 - 54462.2)     | 440.6<br>(329.2 - 575)       | 140.3<br>(89.5 - 215.8)     | 13198.7<br>(9807.8 - 17641.6)     | 13058.5<br>(9690.8 - 17504.6)     |
| Guerrero            | 609402<br>(556788.5 - 665701.4)         | 24809.6<br>(22798.7 - 27011)       | 223.9<br>(160.5 - 298.8)     | 76.1<br>(48 - 118.7)        | 6310.6<br>(4531.8 - 8561.2)       | 6234.5<br>(4465.3 - 8486.3)       |
| Hidalgo             | 564985.1<br>(514175 - 618429.8)         | 22418.9<br>(20530.1 - 24289.6)     | 289.7<br>(214.4 - 383.6)     | 84.6<br>(52.8 - 128.9)      | 8076.1<br>(5965.1 - 10772.5)      | 7991.5<br>(5893.1 - 10690.1)      |
| Jalisco             | 1467464.1<br>(1337473.1 - 1608766.6)    | 59103.1<br>(53961.8 - 64462.2)     | 301.3<br>(197.9 - 452.8)     | 97.2<br>(54.9 - 161)        | 8512.5<br>(5676 - 12627.6)        | 8415.3<br>(5615.2 - 12512.7)      |
| Estado de México    | 3093309.8<br>(2821716.8 - 3407592.5)    | 124387.6<br>(114135 - 134904.2)    | 1298.6<br>(927.1 - 1754.2)   | 423.8<br>(266.5 - 642.1)    | 39405.1<br>(27573.6 - 53621.5)    | 38981.3<br>(27199.9 - 53183.9)    |
| Michoacán           | 840355.6<br>(767520.6 - 915126.1)       | 33376.8<br>(30499.2 - 36198.1)     | 346.6<br>(265 - 450.6)       | 109<br>(68.4 - 171.2)       | 10097.9<br>(7451.4 - 13358.3)     | 9988.9<br>(7365.4 - 13230.3)      |
| Morelos             | 358647.8<br>(328169.6 - 392263.5)       | 13961.2<br>(12791.9 - 15268)       | 172.9<br>(50.6 - 324.5)      | 43.4<br>(11.3 - 84.1)       | 4512.8<br>(1183.1 - 8782.2)       | 4469.4<br>(1170.9 - 8714.8)       |
| Nayarit             | 226163.1<br>(207501.4 - 245608.1)       | 8792.6<br>(8027.3 - 9516.4)        | 78.3<br>(58.5 - 101.5)       | 28.7<br>(17.7 - 44)         | 2201.1<br>(1639.4 - 2883.8)       | 2172.4<br>(1615.6 - 2849.3)       |
| Nuevo León          | 1106009.6<br>(1012903.1 - 1214900.8)    | 44433.3<br>(40560 - 48371.9)       | 260.7<br>(182.9 - 351.4)     | 99.5<br>(58.5 - 155.9)      | 7273.0<br>(5224 - 9879.3)         | 7173.6<br>(5150.8 - 9772.5)       |
| Oaxaca              | 746516.7<br>(682026.7 - 815235.1)       | 30286.2<br>(27672.4 - 33010.5)     | 371.3<br>(275.3 - 493.4)     | 97.2<br>(59.6 - 147.8)      | 10373.5<br>(7550.6 - 14136.2)     | 10276.3<br>(7480.2 - 14047.6)     |
| Puebla              | 1101901.0<br>(1005259.5 - 1210072.6)    | 46068.2<br>(42307.8 - 50479.3)     | 673.5<br>(500.9 - 893.5)     | 176.7<br>(107.7 - 276.9)    | 19448.1<br>(14325.7 - 26081.7)    | 19271.4<br>(14196.4 - 25911.1)    |
| Querétaro           | 453265.3<br>(413558.1 - 496967.5)       | 19277.5<br>(17589.8 - 21133.4)     | 201.8<br>(150.2 - 268.2)     | 60.7<br>(37.5 - 94.2)       | 6193.4<br>(4544.3 - 8380.3)       | 6132.7<br>(4489.1 - 8313.6)       |
| Quintana Roo        | 332493.6<br>(302641.8 - 366281.6)       | 15084.8<br>(13727.5 - 16559.1)     | 146.5<br>(108.6 - 192.1)     | 47.5<br>(29.8 - 73.2)       | 4635.4<br>(3351.5 - 6134.2)       | 4587.9<br>(3309.3 - 6084)         |
| San Luis Potosí     | 526054.3<br>(478759.3 - 577563.9)       | 20948.4<br>(19239 - 22875.5)       | 188<br>(141.7 - 249.4)       | 60.0<br>(38 - 93.8)         | 5294.9<br>(3814.1 - 7160.3)       | 5234.9<br>(3766.4 - 7098.8)       |
| Sinaloa             | 583560.6<br>(534146.2 - 639922.2)       | 22758.6<br>(20816.4 - 24830.2)     | 149.2<br>(112.7 - 193.6)     | 57.2<br>(35.7 - 89.1)       | 4111.0<br>(3096.6 - 5397.2)       | 4053.8<br>(3045 - 5332.3)         |
| Sonora              | 554158.1<br>(507132.6 - 608082.7)       | 22351.7<br>(20573.6 - 24201.5)     | 199.9<br>(151.6 - 262.5)     | 65.7<br>(40.4 - 98.6)       | 5901.9<br>(4434.6 - 7867.4)       | 5836.2<br>(4387.9 - 7805.4)       |
| Tabasco             | 458009.1<br>(417939 - 504086.2)         | 18661.2<br>(17098.5 - 20251.4)     | 175.9<br>(130.9 - 229.1)     | 54.2<br>(33.7 - 82.7)       | 5271.8<br>(3923 - 7013.4)         | 5217.8<br>(3878.9 - 6954.1)       |
| Tamaulipas          | 710252.2<br>(648772.7 - 774712.9)       | 27870.9<br>(25667.6 - 30266.3)     | 262.3<br>(195.7 - 341.3)     | 94.3<br>(59.4 - 144.2)      | 7522.6<br>(5535.4 - 9807)         | 7428.3<br>(5452.8 - 9719.4)       |
| Tlaxcala            | 240695.9<br>(220078.6 - 263405)         | 10026.3<br>(9159.4 - 10900.9)      | 105.9<br>(79 - 139.1)        | 31.9<br>(19.8 - 48.8)       | 3129.8<br>(2303.8 - 4199.6)       | 3097.9<br>(2276.8 - 4168.2)       |
| Veracruz            | 1587913.1<br>(1453578.2 - 1727256.9)    | 60227.7<br>(55745.8 - 65167.8)     | 931.5<br>(702 - 1236.4)      | 249.6<br>(153.5 - 386)      | 25746.3<br>(19319.3 - 34702.1)    | 25496.7<br>(19108.9 - 34398.1)    |
| Yucatán             | 435968.7<br>(399931.5 - 479219.9)       | 17694.9<br>(16042 - 19125.8)       | 309.1<br>(234.5 - 390.5)     | 90.7<br>(57.8 - 137.7)      | 8980.1<br>(6783.5 - 11660.7)      | 8889.4<br>(6711 - 11556.9)        |
| Zacatecas           | 303649.2<br>(279238.8 - 331650.4)       | 11988.5<br>(10999.9 - 12986)       | 82.3<br>(62.6 - 106.4)       | 28.0<br>(17.7 - 43.9)       | 2427.6<br>(1804.8 - 3157.6)       | 2399.5<br>(1781.9 - 3124.4)       |

---

**Morado:** valores más bajos

**Rojo:** valores más altos

AVAD, años de vida ajustados por discapacidad

AVPD, años de vida perdidos por discapacidad

AVP, años de vida perdidos

IU: intervalos de incertidumbre

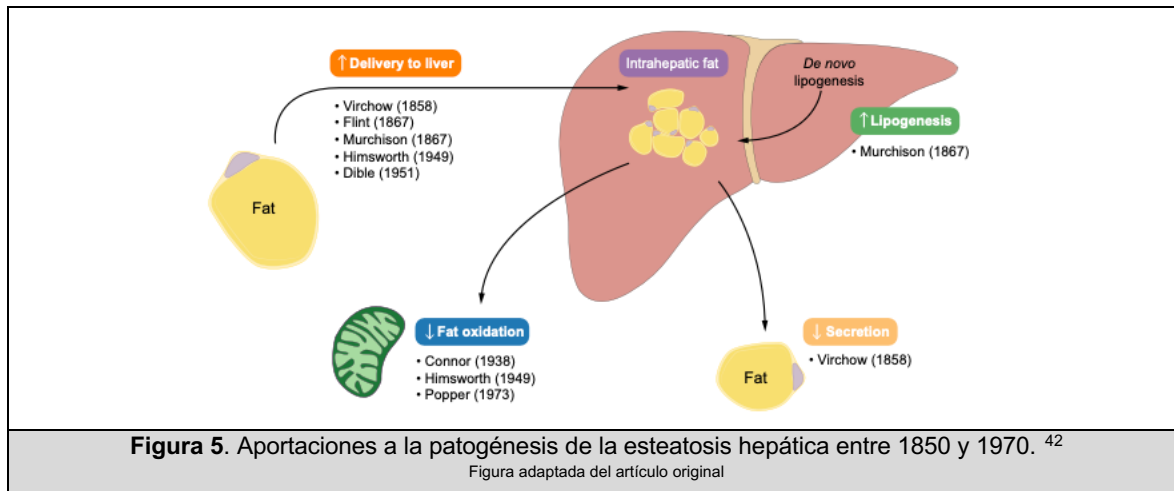
Además, en México, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ha aumentado de 61.8% a 72.5% del 2000 al 2016, por lo que existe una preocupación especial con respecto al aumento de MASLD lo cual será un reto en términos de los costos de salud.<sup>39</sup> Además, es importante considerar este mismo fenómeno en población infantil.

En niños se ha visto una prevalencia de MASLD de 7.6% en la población general, y de hasta 34.2% en clínicas de obesidad pediátrica. En este sentido, se ha sugerido que las personas que desarrollen esta enfermedad en su niñez tienen un riesgo mucho más alto de desarrollar eventos hepáticos relacionados y otras comorbilidades asociadas con el SMet durante el ciclo de vida en comparación con aquellas personas que desarrollen la enfermedad en su vida adulta.<sup>26</sup>

### **Evolución histórica de la esteatosis hepática metabólica**

MASLD es el componente hepático de un grupo de condiciones que están asociadas a disfunción metabólica y es la afectación crónica más común en el mundo. Los primeros registros en la historia datan en 1836, cuando el médico inglés, Thomas Addison, describió casos de degeneración grasa del hígado, o hígado graso, relacionándolo a un consumo excesivo de alcohol.<sup>41</sup> Durante el siglo XIX, médicos y patólogos describieron el hígado graso y su relación con la dieta, la inactividad física, la obesidad y/o el alcohol. El tratamiento del hígado graso durante este tiempo consistía en aumentar el ejercicio y reducir los alimentos grasos, el almidón, el azúcar y el alcohol.<sup>42</sup> En 1849, Carl von Rokitansky, identificó hígado graso en niños sobrealimentados, sin embargo, fue en 1857 cuando George Budd realizó una descripción anatómica del hígado graso indicando su incremento marcado en la cantidad de lípidos en más del 5% de los hepatocitos.<sup>43</sup> En 1858, Rudolf Virchow, describió la apariencia microscópica del hígado graso<sup>44</sup> y en 1860, Friedrich von Frerichs, expandió la descripción del enlace entre los hábitos dietéticos y el hígado graso, en donde indica, “No son sólo los alimentos extraordinariamente ricos en grasas los que dan lugar a estos depósitos en el hígado, sino que, en determinadas circunstancias, toda clase de alimentos, cuando se encuentran en cantidades demasiado grandes, tienen el mismo efecto, incluso cuando están libres de grasa, y sólo contiene una gran cantidad de carbohidratos”.<sup>45</sup>

En 1938, el patólogo Charles Connor, describió la asociación entre hígado graso y cirrosis con diabetes.<sup>46</sup> En 1962, Carroll Leevy, hizo la descripción histológica del hígado graso en adultos y niños, aquí observo que sus pacientes tenían hígado graso no alcohólico en un 25% e hígado graso alcohólico en un 75%.<sup>47</sup> Posteriormente, Leevy también hizo la estratificación de esteatosis de acuerdo a su severidad: grasa hepática total <5 % (normal), 5 a 9 % (anormal pero no clínicamente significativa), 10 a 30 % (leve), 30 a 70 % (moderada) y >70 % (hígado graso grave).



En 1980, Jorgen Ludwig y colaboradores, denominaron el termino esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), derivado de un estudio de series de casos de pacientes con obesidad, diabetes, hepatomegalia, colelitiasis y enfermedad por hígado graso no alcohólico.<sup>48</sup> Fue en el año de 1986, cuando Fenton Schaffner, definió el termino enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).<sup>49</sup> A partir de la denominación de estas definiciones, cabe mencionar que hubo un crecimiento exponencial en el número de publicaciones en el tema.<sup>42</sup>

En 1989, Randall Lee publicó un reporte sobre la progresión de EHNA a etapas de fibrosis y cirrosis<sup>50</sup> y fue hasta 1999, cuando Christi Matteoni hizo la descripción del espectro histológico de la severidad de EHGNA, la cual incluía la clasificación de esteatosis, inflamación lobulillar, degeneración balonizante y fibrosis.<sup>51</sup> En 2005, Jeffrey Schwimer describió la histología pediátrica de EHGNA, diferente a la EHGNA en adultos; dividiéndola en EHGNA con dos subtipos de EHNA, tipo 1 y 2, siendo el 2 el más común y caracterizado por esteatosis, inflamación portal y fibrosis portal.<sup>52</sup> En 2008, Stefano Romeo, hizo una publicación sobre el riesgo genético de EHGNA del alelo PNPLA3 informado en diferentes grupos étnicos. En 2016, Zobair Younossi, publicó la epidemiología global de EHGNA, indicando que el 25% de la

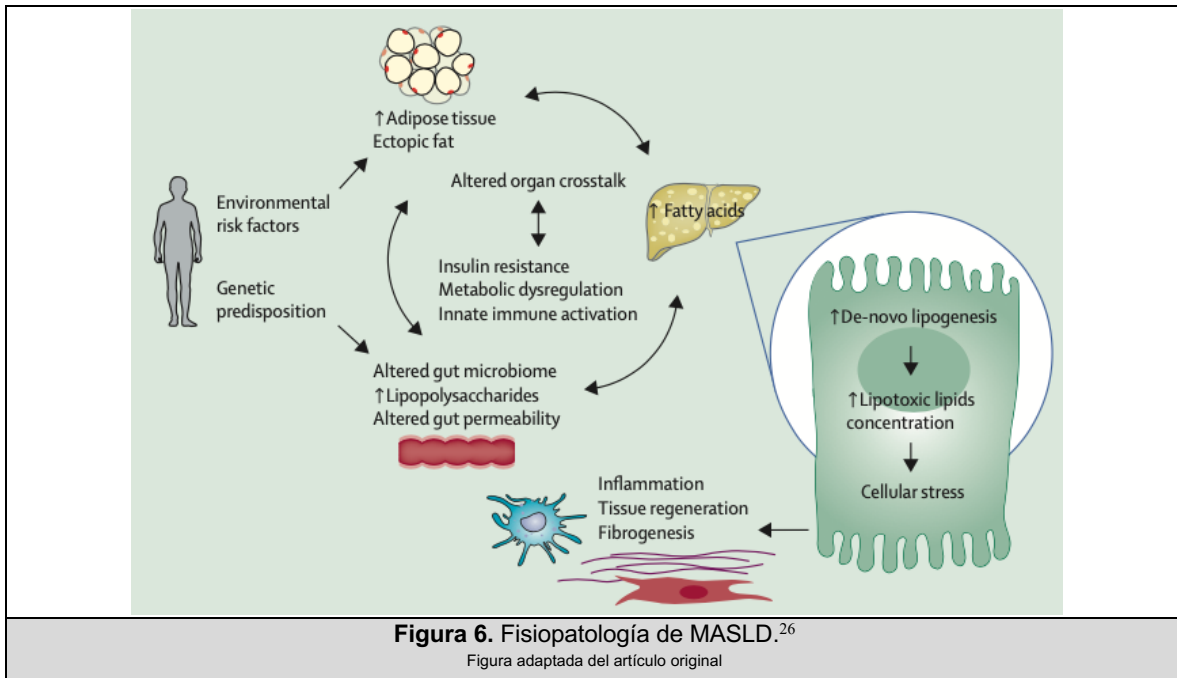
población mundial está afectada por EHGNA. Recientemente, grupos de expertos han propuesto una actualización del nombre y de su definición. El consenso de expertos se encuentra aún pendiente de validación.<sup>11,53</sup>

En 2020, Eslam y colaboradores propusieron un nuevo término para EHGNA, este llamado “enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés)”.<sup>54</sup> Este termino indicaba que la EHGNA podría diagnosticarse en adultos con esteatosis hepática detectada mediante técnicas de imagen, biomarcadores sanguíneos o histología hepática, en caso de sobrepeso u obesidad, o en presencia de DM2 o al menos dos anomalías de riesgo metabólico.<sup>53,54</sup> En junio de 2023, se publicó una declaración de consenso Delphi en donde múltiples sociedades avalaban una nueva nomenclatura para la enfermedad por hígado graso no alcohólico, y fue así cuando se introdujo el término esteatosis hepática metabólica (MASLD, por sus siglas en ingles), y con esta nueva nomenclatura finalmente poder sustituir efectivamente el término EHGNA.<sup>22</sup>

## **Fisiopatología**

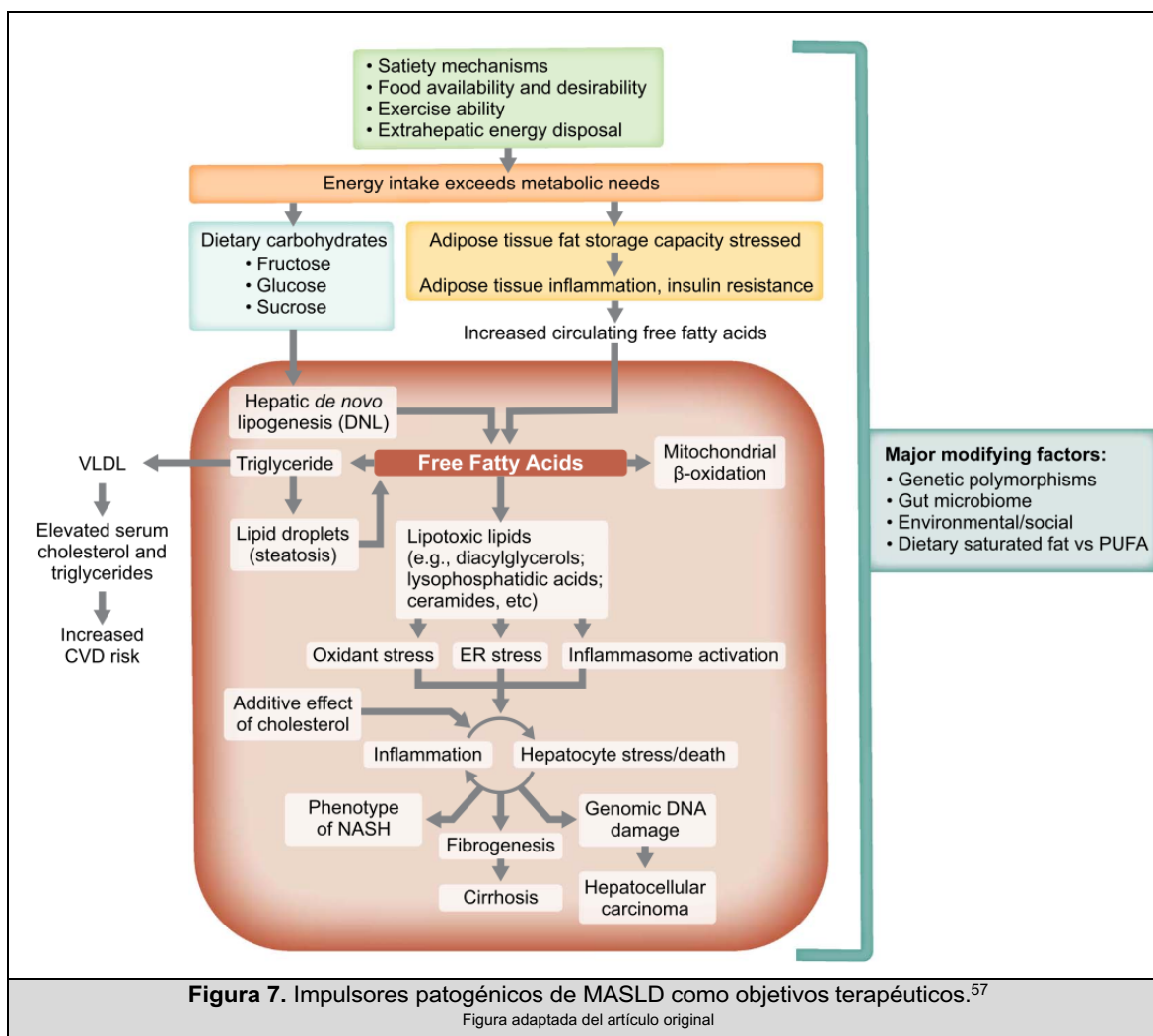
La fisiopatología de MASLD no se ha esclarecido por completo.<sup>55</sup> La teoría más apoyada implica la resistencia a la insulina como el mecanismo clave que conduce a la esteatosis hepática, y probablemente también a la esteatohepatitis.<sup>26</sup> Esta se explica mediante la teoría de los “dos impactos”. El “primer impacto” busca justificar el desarrollo de la esteatosis hepática simple, y el “segundo impacto” el estado inflamatorio que lleva al daño hepatocelular y desarrollo de fibrosis. La esteatosis hepática es el resultado de una compleja interacción entre la dieta, el sistema metabólico y las respuestas del huésped, en donde al final existe un desequilibrio entre la cantidad de energía consumida y la cantidad utilizada. Este desequilibrio lleva a la acumulación de lípidos, principalmente triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos por medio de los siguientes mecanismos:

1. Incremento del suministro de los ácidos grasos libres a partir de la lipólisis a nivel visceral o del tejido adiposo subcutáneo.
2. Aumento de la ingesta de grasas y azúcares añadidos en la dieta.
3. Disminución de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres.
4. Intensificación de la lipogénesis hepática de novo.
5. Reducción de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad.



Estos factores estresantes, resultado del metabolismo de los lípidos dentro del hepatocito, inducen una variedad de mecanismos intracelulares y parácrinos que promueven el daño hepatocelular. Trabajos recientes han demostrado la presencia de ácidos biliares tóxicos en tejido hepático de pacientes con EHNA, y se ha demostrado que la síntesis de ácidos biliares se correlaciona con la severidad de MASLD.<sup>56</sup>

Una línea más de investigación sobre la fisiopatología de MASLD es en relación con grupos celulares como las células dendríticas hepáticas, que son una población heterogénea de células presentadoras de antígeno hepático cuya función principal es inducir la inmunidad mediada por células T a través del procesamiento de antígenos y su presentación a células T. Durante el estado estacionario, las células dendríticas hepáticas son inmaduras y tolerogénicas. Sin embargo, en un ambiente de inflamación crónica, las células dendríticas se transforman en potentes inductoras de respuestas inmunes. Podría haber un vínculo entre el metabolismo de los lípidos y la función de las células dendríticas, lo que sugiere que las células dendríticas inmunogénicas se asocian con el almacenamiento de lípidos hepáticos, lo que representa un posible mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de MASLD.<sup>57</sup>

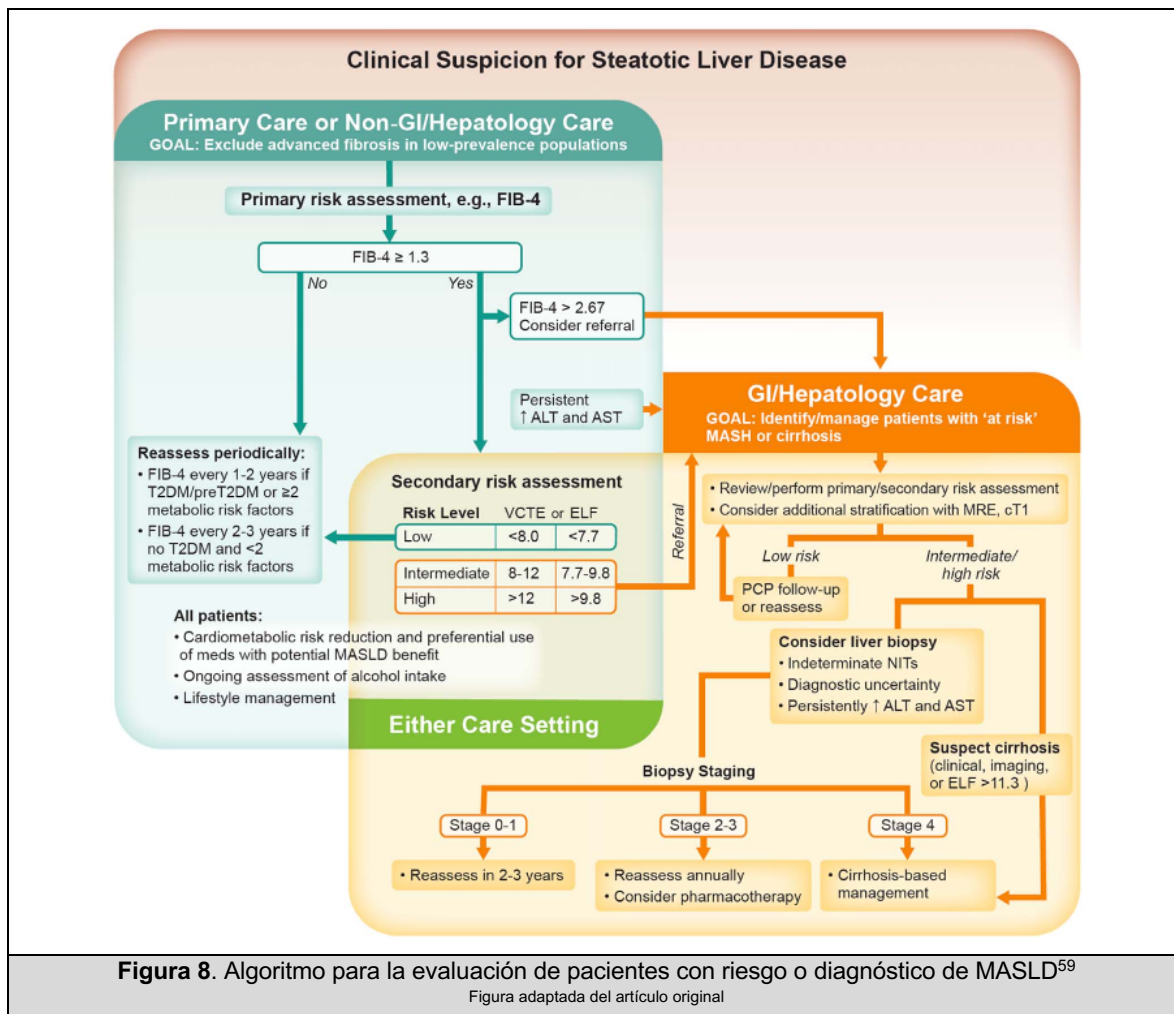


El exceso de suministro de energía y la expansión limitada del tejido adiposo contribuyen a la resistencia a la insulina y la enfermedad metabólica por lo que, cuando la ingesta de energía excede las necesidades metabólicas y la capacidad de eliminación, los carbohidratos, en forma de azúcares dietéticos (p. ej., fructosa, sacarosa y glucosa), impulsan la formación y acumulación de grasa intrahepática a partir de la lipogénesis de novo. El tipo de grasa consumida desempeña un papel en el desarrollo de MASH, con un mayor riesgo asociado con el consumo de grasas saturadas en comparación con las insaturadas.<sup>57</sup>

## Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con MASLD son asintomáticos, y buscan atención clínica secundaria a un hallazgo de laboratorio en el que se encontró una elevación de las aminotransferasas o porque se detectó esteatosis hepática incidental en

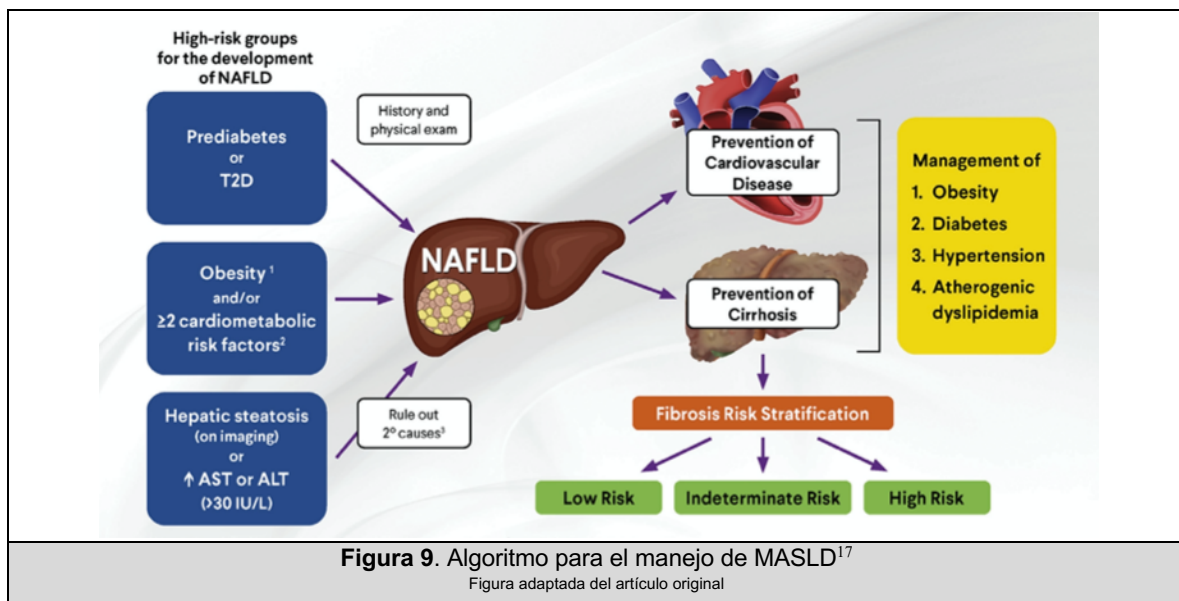
algún estudio de imagen abdominal. En ocasiones, los pacientes con hígado graso presentan incomodidad en el cuadrante superior derecho, fatiga, malestar general, náusea y raras veces, ictericia. En la exploración clínica hasta el 75% de los pacientes puede presentar hepatomegalia.<sup>58</sup>



Diferenciar el hígado graso alcohólico y el no alcohólico es difícil, a menos que se confirme un antecedente exacto del consumo de etanol. Siempre que exista hígado graso, debe realizarse un interrogatorio minucioso y sensible sobre el consumo de alcohol, dado que este sería el diagnóstico de exclusión para la MASLD. En contraste, debemos de recordar que la hepatitis alcohólica se relaciona con una amplia variedad de manifestaciones clínicas como fiebre, nevus en araña, ictericia y dolor abdominal. Además, puede haber hipertensión portal, ascitis o hemorragia por várices en ausencia de cirrosis.<sup>60,61</sup>

Los pacientes progresan con una marcada disminución en su calidad de vida como una consecuencia de la enfermedad hepática avanzada, esto debido a una

alteración de su función física y consecuente fragilidad. La fragilidad es una disminución de la reserva fisiológica y de la resistencia al estrés, lo que conduce a resultados adversos de salud. En pacientes en espera de trasplante hepático, la fragilidad y la mala función física se asocian con un aumento de la mortalidad durante la lista de espera y de la morbilidad posterior al trasplante. Los factores que contribuyen a la fragilidad en pacientes con enfermedad hepática incluyen una disminución de los sistemas fisiológicos, mala cognición asociada con la encefalopatía hepática y hospitalizaciones frecuentes. La fragilidad es muy prevalente en pacientes con MASLD y está relacionada con un estado nutricional deficiente, comorbilidades, en especial condiciones cardiometabólicas, así como un estilo de vida sedentario. La actividad física puede verse comprometida aún más por la presencia de condiciones concomitantes como osteoartritis, debilidad y ansiedad social asociada con el ejercicio en pacientes con obesidad.<sup>62</sup>



A pesar de la necesidad de estudios de fragilidad e intervenciones de ejercicio dirigidas específicamente a la población con MASLD, se debe realizar una evaluación continua de la fragilidad para todos los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. La preocupación con respecto al desarrollo de fragilidad o la pérdida de la función inicial debe desencadenar la derivación para asesoramiento específico sobre intervenciones para retardar o reducir el desarrollo de fragilidad. Los programas basados en tecnología, que aprovechan el ejercicio en el hogar y el uso de estrategias de motivación, son prometedores para MASLD.<sup>62</sup> Las recomendaciones de práctica clínica recomiendan el excluir la fibrosis avanzada en los pacientes que presenten una sospecha clínica de MASLD.<sup>57</sup>

## Progresión de la enfermedad

Los pacientes con MASH progresan a insuficiencia hepática crónica o cirrosis y representan una etapa tardía de la fibrosis hepática progresiva caracterizada por la distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos regenerativos. Se ha estimado que la esteatohepatitis no alcohólica está presente en el 59% de pacientes con MASLD y en 10 años puede progresar hacia cirrosis hepática en el 29% de los afectados, de estos, el 4-27% desarrollaran carcinoma hepatocelular. En general, la MASLD se considera irreversible en sus etapas avanzadas, momento en el que la única opción de tratamiento puede ser el trasplante de hígado. Debido a esto, los pacientes con MASLD presentan un incremento en la mortalidad general, cardiovascular y la relacionada con enfermedades hepáticas, así como una mayor incidencia de neoplasias malignas, y riesgo de DM2.<sup>5</sup>

Resultados de distintas revisiones sistemáticas y metanálisis indican que tanto la fibrosis y la presencia de esteatohepatitis son los principales predictores de la progresión de la enfermedad.<sup>63,64</sup> Existe una colinealidad entre MASLD y fibrosis que hace que sea difícil demostrar la contribución independiente de MASH a la fibrosis y otros resultados adversos.<sup>65</sup> Sin embargo, aunque la fibrosis es el principal determinante de los resultados adversos, existe un aumento de la morbilidad y la mortalidad hepática y la malignidad no hepática en pacientes con MASH incluso en ausencia de fibrosis en la biopsia inicial.<sup>66</sup> Sin embargo, los pacientes con MASH y fibrosis en estadio 2 (F2), o denominados MASH "en riesgo", tienen mayor probabilidad de morbilidad y mortalidad.<sup>63-66</sup>

La progresión de la fibrosis está influenciada por muchos factores, como la presencia y la gravedad de la enfermedad comórbida, el perfil genómico y los factores ambientales. Factores no farmacológicos (visitas/monitoreo frecuente, asesoramiento dietético o de estilo de vida, o cambios) pueden reducir la progresión de la enfermedad.<sup>67</sup> Además, hay evidencia en donde se ha demostrado una tasa de progresión de la fibrosis de MASLD de un estadio cada 7 años en aquellos pacientes con MASH versus 14 años para aquellos con MASL.<sup>68</sup>

Debido al manejo clínico, es importante establecer el diagnóstico de cirrosis, ya sea determinado por biopsia o de manera no invasiva. Los pacientes con cirrosis requieren detección bianual de carcinoma hepatocelular, así como detección de varices y monitoreo de signos o síntomas de descompensación.<sup>69</sup> Entre los pacientes con cirrosis, la progresión a descompensación clínica varía de 3% a 20% por año.<sup>70</sup>

## Factores de riesgo

La esteatosis hepática se genera a partir de una interacción compleja de diferentes comorbilidades, factores genéticos y ambientales. Esta interacción genera una alteración en la homeostasis de lípidos y una acumulación hepatocelular excesiva de triglicéridos y otros lípidos.<sup>71</sup>

| Comorbidities                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Genetic                                                                                                                                                                                                                                                                              | Microbiome products                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nutrition and behavior                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Obesity</b></li> <li>• <b>Metabolic syndrome</b></li> <li>• <b>Insulin resistance</b></li> <li>• <b>Type 2 DM</b></li> <li>• Dyslipidemia</li> <li>• <b>Hypertension</b></li> <li>• OSA</li> <li>• PCOS</li> <li>• <b>Hypopituitarism</b></li> <li>• Low GH</li> <li>• Low testosterone</li> <li>• Thyroid disease</li> <li>• <b>LAL-D</b></li> <li>• Iron overload</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Osteoporosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PNPLA3</b></li> <li>• <b>TM6SF2</b></li> <li>• <b>A1AT Pi*Z</b></li> <li>• HSD17B13</li> <li>• LYPLAL1</li> <li>• GCKR</li> <li>• MBOAT</li> <li>• DNA methylation</li> <li>• Chromatin remodeling</li> <li>• Non-coding RNAs</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETOH</li> <li>• Lipopolysaccharide</li> <li>• Reactive oxygen species</li> <li>• Cholesterol oxidation products</li> <li>• Butyrate</li> <li>• Acetate</li> <li>• Phenylacetate</li> <li>• Secondary bile acids</li> <li>• Choline deficiency</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alcohol</b></li> <li>• <b>Cholesterol</b></li> <li>• <b>Fructose</b></li> <li>• <b>Exercise</b></li> <li>• <b>Coffee</b></li> </ul> |
| <p>Black = association with evolving evidence</p> <p>Red = established association</p> <p>Green = protective</p> <p>Bold = drives NASH progression</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                 |

**Figura 10.** Factores asociados para el desarrollo de MASLD<sup>71</sup>

Factores con una asociación establecida con la progresión de la MASLD y MASH: **guinda**.

Factores asociados con MASLD sin un vínculo con la progresión de la enfermedad: **rojo**.

Factores probablemente asociados con MASLD (evidencia en evolución): negro.

Factor protector: **verde**.

Figura adaptada del artículo original

De manera adicional, y recalando estudios que se han hecho en población mexicana, se ha encontrado lo siguiente:

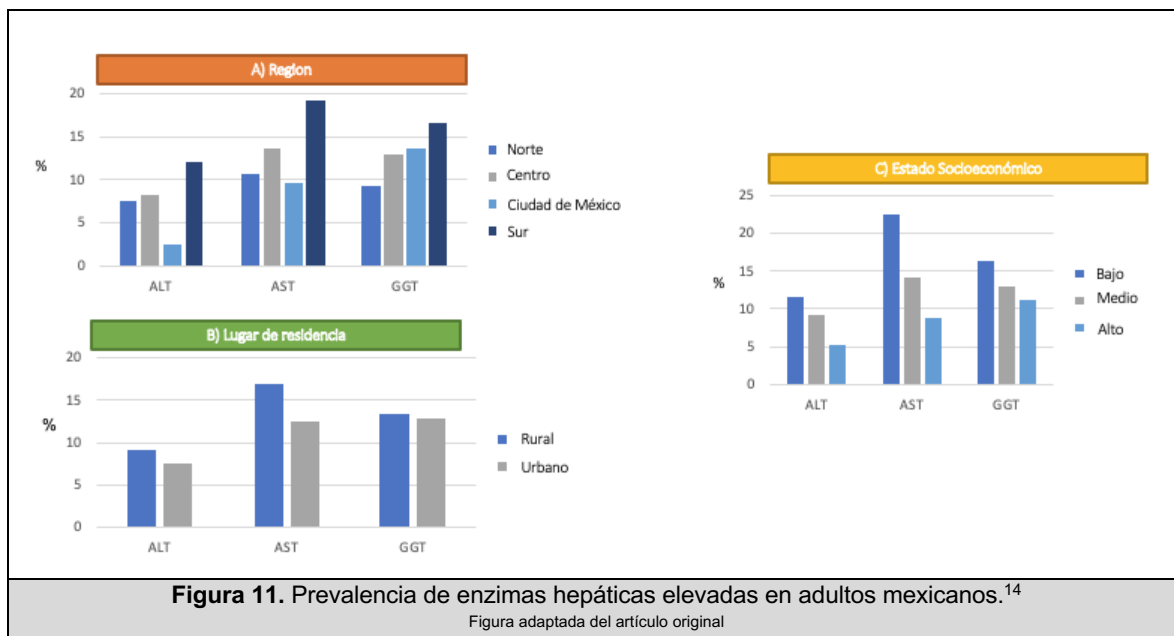
### a. Factores clínicos

En un estudio recientemente publicado por Denova et al, se encontró que los principales factores clínicos en la población mexicana de enzimas hepáticas elevadas (Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST) y Gamma-glutamyl transferasa (GGT)) lo cual propicia el desarrollo de MASLD son la presencia de algunas de las características del SMet, incluida la resistencia a la insulina, la obesidad abdominal y concentraciones elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c, por sus siglas en inglés).<sup>39,60</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que el índice de masa corporal está independientemente asociado con un aumento del riesgo de desarrollar MASLD.<sup>72</sup> Tantanavipas et al, en 2019, encontraron esta misma asociación e independencia, esta vez haciendo el ajuste en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.<sup>73</sup> De igual manera, la hipertensión arterial (HTA) sistémica también ha sido propuesta como un factor de riesgo independiente para la progresión de la MASLD.<sup>74</sup>

Procedimientos quirúrgicos como la colecistectomía también están asociados con MASLD, donde después de controlar factores como la edad, el sexo, el IMC, la DM2 y los niveles de colesterol, los pacientes sometidos a colecistectomía tenían más del doble de probabilidades de presentar MASLD que aquellos que no (OR 2.4; IC del 95%: 1.8-3.3). Otras afecciones que se han asociado con MASLD, independientemente de sus asociaciones con la obesidad, incluyen síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo e hipogonadismo.

## b. Factores sociodemográficos



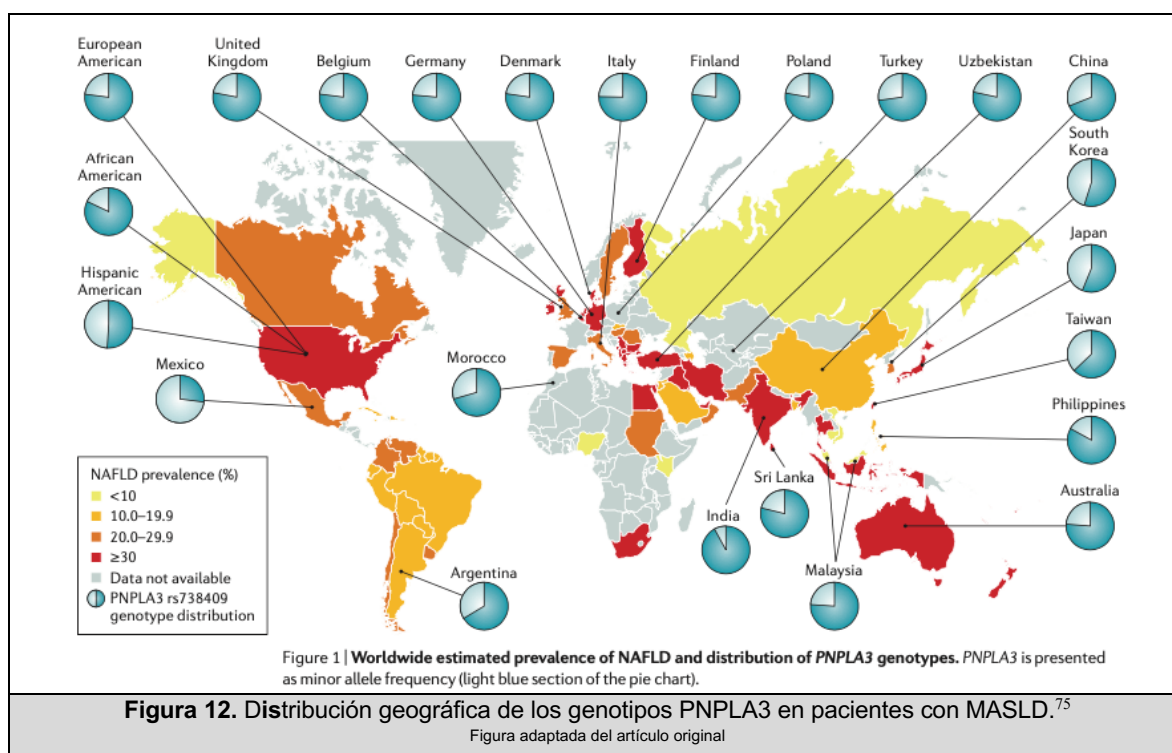
Entre los principales factores de riesgo sociodemográficos asociados con MASLD se encuentran el sexo, la edad, y la etnia. A la mayoría de los pacientes se les diagnostica MASLD entre los 40 y los 50 años. Además, parece haber diferencias étnicas en la prevalencia de EHNA encontrándose una mayor prevalencia de esteatosis hepática en hispanoamericanos (45%) en comparación personas caucásicas (33%) o afrodescendientes (24%). En México, hay una mayor prevalencia de MASLD en hombres, personas con un nivel socioeconómico bajo

(niveles elevados de ALT, AST y GGT) y en población indígena, en donde también se observó que este riesgo aumenta con la edad.<sup>39</sup>

### c. Factores genéticos

En MASLD, los estudios de asociación del genoma completo han identificado nuevos loci asociados con fenotipos de gravedad de la enfermedad. Hasta la fecha, los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en dos genes en particular, PNPLA3 (que codifica la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina) y TM6SF2 (que codifica el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6), se han validado de manera más consistente como asociados con MASLD en grandes cohortes separadas. PNPLA3 se presenta como una frecuencia de alelo menor, un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen PNPLA3 (figura 11) es la variante genética mejor caracterizada asociada con la susceptibilidad a MASLD.<sup>75</sup>

Sin embargo, las variantes genéticas conocidas representan una pequeña proporción, un 10-20%, de la heredabilidad general, aunque esta proporción varía entre poblaciones. Estos genes o variantes genéticas pueden influir en múltiples rasgos, a veces con efectos divergentes sobre MASLD y condiciones comórbidas como la enfermedad de las arterias coronarias, y varias variantes genéticas de riesgo muestran una interacción sinérgica con la obesidad.<sup>26</sup>



#### **d. Factores farmacológicos**

Para realizar el diagnóstico de MASLD inducida por medicamentos se requiere de una historia clínica exhaustiva, haciendo énfasis en el uso de medicamentos. La fisiopatología de este padecimiento consta en uno de los siguientes mecanismos: aumento de la captación o disminución de la producción de triglicéridos de los hepatocitos o disminución del metabolismo de los triglicéridos (como la oxidación de ácidos grasos) o la cadena de transporte de electrones. Al estudiar MASLD, es importante hacer el diagnóstico de exclusión de su inducción por medicamentos, ya que puede presentarse como hígado graso agudo o más comúnmente como enfermedad de hígado graso indolente, y tratarla en base a su causa.<sup>76</sup>

#### **e. Estilos de vida**

Los estilos de vida son un importante factor de riesgo para la MASLD. Los factores de riesgo típicos del estilo de vida, como el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo y la falta de actividad física, que pueden contribuir a la adiposidad, la acumulación de grasa en el hígado y un aumento de la mortalidad por todas las causas.<sup>77</sup> Existe evidencia de que la adherencia simultánea a múltiples factores de estilo de vida saludables tiene un impacto en la esperanza de vida.<sup>78</sup>

La esteatosis hepática es una manifestación muy común de problemas de salud impulsados por factores conductuales. Estudios recientes han indicado que las actividades elevadas de ALT y GGT son comunes en individuos que viven con obesidad con consumo de alcohol leve a moderado, lo que sugiere efectos hepatotóxicos acumulativos para la adiposidad y el consumo de alcohol.<sup>79</sup> El uso de tabaco y el consumo de alcohol pueden tener efectos sinérgicos en el aumento de niveles anormales de GGT.<sup>80</sup> Los aumentos de las enzimas hepáticas también parecen asociarse con inflamación sistémica, estado lipídico anormal y mayor riesgo de complicaciones tanto hepáticas como extrahepáticas, incluidas enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.<sup>81</sup> Resultados de un estudio realizado por Nivukoski y colaboradores indican que las combinaciones desfavorables de factores de riesgo relacionados con el estilo de vida conducen a una alta probabilidad de esteatosis hepática.<sup>82</sup>

#### **● Dieta**

Estudios realizados en México sobre los patrones dietarios han identificado que nuestra población tiene tres tipos de patrones. Una dieta “prudente” en donde se tiene una cantidad balanceada de carbohidratos, grasas y proteínas. Una dieta “occidental” caracterizada por un alto consumo de carbohidratos, principalmente

tortilla, refrescos y leguminosas. Y una dieta “elevada en grasa y proteína”, identificado por un alto consumo de carnes procesadas y rojas, y grasas animales. Esta valoración encontró que en esta población se observa una asociación inversa entre el patrón dietario “prudente” y la presencia de MASLD [OR: 0.58 (IC 95% 0.45-0.74)]. Los patrones dietarios “occidental” y “elevado en grasa y proteína” sin embargo, mostraron una asociación positiva con la presencia de MASLD, [OR: 1.67 (IC 95% 1.30-2.13) y (OR: 1.64 (IC 95% 1.27-2.1)] respectivamente.<sup>83</sup>

Adicionalmente, un estudio de Siddiqi et al, analizó la relación entre el consumo de refrescos con un aumento de la obesidad y los factores de riesgo cardiometabólicos en adultos jóvenes. Estableciendo que su consumo puede conllevar a un aumento del IMC, circunferencia abdominal y presión arterial diastólica.<sup>84</sup> También, a un aumento en los niveles de triglicéridos, insulina en ayunas, y niveles bajos de HDL-c, todos estos factores de riesgo de MASLD.<sup>84</sup> De igual forma, un estudio realizado por Zhang et al. sugiere que el consumo de refrescos está asociado con un aumento de MASLD. Por ejemplo: se observó que aquellos sujetos que tienen un consumo de 1 porción de refresco por semana tienen 1.18 (1.03-1.34) veces más riesgo de MASLD, mientras que aquellos que tuvieron un consumo de más de 4 porciones por semana tuvieron 1.47 (1.25-1.73) veces más riesgo de presentar MASLD, en comparación con aquellos que no consumen refrescos.<sup>85</sup>

- **Sedentarismo e inactividad física**

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en México, se encontró que la prevalencia de inactividad física fue significativamente mayor en el 2018 (29.0%) que en el 2012 (19.4%). Los adultos en la categoría de personas que viven con obesidad, el grupo de edad de 60 a 69 años, y aquellos en el tercil de estatus socioeconómico más alto tenían más probabilidades de estar físicamente inactivos. Además, este estudio concluye que la proporción de la población adulta mexicana que no cumple con los criterios mínimos de actividad física recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aumentado progresivamente, y además, estos valores siguen presentándose en estudios recientes.<sup>86</sup> Dada la creciente prevalencia de obesidad, el envejecimiento de la población y el cambio de nivel socioeconómico en México, la inactividad física podría seguir aumentando en los próximos años a menos que se implementen intervenciones efectivas de salud pública y con esta, el desarrollo de ECNTs y sus consecuencias, pudiendo ser MASLD una de ellas.<sup>86,87</sup>

Se postula que MASLD y sus complicaciones pueden ser prevenibles con suficiente actividad física. Se necesitan estudios cuidadosamente diseñados para examinar

las contribuciones individuales de la inactividad física a la creciente prevalencia de MASLD que se observa en las sociedades occidentalizadas.<sup>88</sup>

### Diagnóstico de esteatosis hepática metabólica

El diagnóstico de MASLD anteriormente requería el cumplimiento de todos los siguientes parámetros<sup>89,90</sup>

- Demostración de esteatosis hepática mediante estudios de imagen o biopsia.
- Exclusión del consumo significativo de alcohol ( $\geq 20$  gramos al día en mujeres y  $\geq 30$  gramos al día en hombres).
- Exclusión de otras causas de esteatosis hepática (tabla 3).
- Exclusión de enfermedad hepática crónica coexistente.

| <b>Tabla 3. Causas de esteatosis hepática</b> <sup>62</sup><br><small>Tabla adaptada del artículo original</small> |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Macrovesicular</b>                                                                                              | <b>Microvesicular</b>                       |
| Consumo moderado o excesivo de alcohol<br>( $>20\text{g/día}$ en mujeres y $>30\text{g/día}$ en hombres)           | Hígado graso agudo en el embarazo           |
| Hepatitis B o C                                                                                                    | Síndrome de HELLP                           |
| Hepatitis autoinmune                                                                                               | Síndrome de Reye                            |
| Nutrición parenteral                                                                                               | Errores congénitos del metabolismo          |
| Inanición                                                                                                          | Medicamentos (valproato, antirretrovirales) |
| Enfermedad de Wilson                                                                                               |                                             |
| Lipodistrofia                                                                                                      |                                             |
| Abetalipoproteinemia                                                                                               |                                             |
| Medicamentos<br>(amiodarona, metotrexato,<br>tamoxifeno, corticosteroides, antirretrovirales, etc.)                |                                             |

MASLD es un término que ha sido propuesto por un grupo de expertos con el propósito de remplazar el termino EHGNA.<sup>22,53,91</sup> El diagnóstico de MASLD se hace cuando el paciente presenta esteatosis hepática, ausencia de otras causas de esteatosis, y al menos una de las cinco siguientes condiciones cardiometabólicas:<sup>22</sup>

1. IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  o circunferencia de cintura  $\geq 94/80 \text{ cm}$  en hombres y mujeres respectivamente o equivalentes ajustados a la etnicidad.
2. Niveles de glucosa en ayunas  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ , o niveles de glucosa 2 horas después de la carga  $\geq 140 \text{ mg/dL}$  o HbA1c  $\geq 5.7\%$  o DM2 o tratamiento para DM2.
3. Presión arterial  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  o tratamiento farmacológico específico.
4. Triglicéridos plasmáticos  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  o tratamiento farmacológico específico.

5. Colesterol HDL en plasma  $\leq 40$  mg/dL para hombres y  $\leq 50$  mg/dL para mujeres o tratamiento farmacológico específico.

## **Valoración de la salud hepática**

Existen, se utilizan distintos métodos para hacer la valoración de la salud hepática. Estos apoyan al diagnóstico de MASLD, y entre los principales se encuentran:

- **Estudios de laboratorio**

Los indicadores clínicos de la salud del hígado se basan en gran medida en los niveles de enzimas hepáticas. Las concentraciones de enzimas hepáticas, como la ALT, AST y GGT Ase han utilizado como indicadores clínicos para detectar enfermedades hepáticas, incluida MASLD.<sup>92</sup> A pesar de que no todas las personas con niveles de enzimas hepáticas elevadas tienen o progresarán a MASLD, estas medidas son ampliamente reconocidas como un sustituto para la detección de la enfermedad hepática asintomática.<sup>39</sup>

La verdadera prevalencia de transaminasas anormales entre pacientes con MASLD no está clara. La gran mayoría de los pacientes con MASLD son diagnosticados porque se observa que tienen aminotransferasas anormales, sin embargo, el grado de elevación de las aminotransferasas no predice el grado de inflamación o fibrosis hepática, además, una alanina aminotransferasa normal no excluye una lesión histológica clínicamente importante.<sup>39</sup>

- **Estudios histopatológicos**

Actualmente, la biopsia hepática es confirmatoria y determina el estadio de la enfermedad. Sin embargo, está lejos de ser el método ideal, ya que es invasiva y tiene errores de muestreo e interpretación por lo que su uso para estudios epidemiológicos es limitado.<sup>93,94</sup>

A medida que el estudio de MASLD y MASH ha ido evolucionando, se han desarrollado enfoques sistemáticos para evaluar la gravedad de las diversas lesiones hepáticas. Sin embargo, a diferencia de la hepatitis crónica, en la que la inflamación y la fibrosis son las únicas características histológicas de importancia, MASLD y MASH tienen otras características que necesitan seguimiento. La esteatosis y la lesión balonizante son las principales adiciones a la inflamación y la fibrosis en los sistemas de puntuación de MASLD, pero también son importantes otras características, incluidos los cuerpos acidófilos, los cuerpos de Mallory-Denk y la ubicación zonal de la esteatosis.<sup>93</sup>

Hay tres sistemas de puntuación actualmente en uso regular: el sistema Brunt, el sistema EHNA CRN y el sistema SAF. En la tabla 4 se muestra una comparación de clasificación y estadificación de las características histológicas individuales entre estos sistemas.

| <b>Tabla 4. Comparación de los elementos esenciales de los sistemas de clasificación y estadificación de MASLD/MASH.<sup>95</sup></b><br><small>Tabla adaptada del artículo original</small> |                                                            |                                                             |                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grado numérico o etapa</b>                                                                                                                                                                | <b>Sistema de Brunt.<sup>93</sup></b>                      | <b>Sistema MASH CRN</b>                                     | <b>Sistema SAF</b>                                                        |
| <b>Etapa de fibrosis</b>                                                                                                                                                                     |                                                            |                                                             |                                                                           |
| 0                                                                                                                                                                                            | Ninguno                                                    | Ninguna                                                     | Ninguna                                                                   |
| 1                                                                                                                                                                                            | Solo fibrosis perisinusoidal de la zona 3                  | Fibrosis perisinusoidal o periportal; 3 subetapas definidas | Fibrosis perisinusoidal o periportal                                      |
| 2                                                                                                                                                                                            | Fibrosis perisinusoidal y fibrosis periportal de la zona 3 | Fibrosis perisinusoidal y periportal                        | Fibrosis perisinusoidal y periportal                                      |
| 3                                                                                                                                                                                            | Fibrosis en puente                                         | Fibrosis en puente                                          | Fibrosis en puente                                                        |
| 4                                                                                                                                                                                            | Cirrosis                                                   | Cirrosis                                                    | Cirrosis                                                                  |
| <b>Grado de balonización</b>                                                                                                                                                                 |                                                            |                                                             |                                                                           |
| 0                                                                                                                                                                                            | Ninguno                                                    | Ninguno                                                     | Solo hepatocitos normales                                                 |
| 1                                                                                                                                                                                            | Leve, zona 3                                               | Pocos                                                       | Pocos: Grupos de hepatocitos con forma redondeada y citoplasma reticulado |
| 2                                                                                                                                                                                            | Prominente, zona 3                                         | Muchos                                                      | Muchos: hepatocitos agrandados ( $\geq 2 \times$ normal)                  |
| 3                                                                                                                                                                                            | Marcado, zona 3                                            |                                                             |                                                                           |
| <b>Grado de inflamación lobular</b>                                                                                                                                                          |                                                            |                                                             |                                                                           |
| 0                                                                                                                                                                                            | Sin focos                                                  | Sin focos                                                   |                                                                           |
| 1                                                                                                                                                                                            | 1-2 focos por campo de 20x                                 | <2 focos por campo de 20x                                   | <2 focos por campo de 20x                                                 |
| 2                                                                                                                                                                                            | 2-4 focos por campo de 20x                                 | 2-4 focos por campo de 20x                                  | >2 focos por campo de 20x                                                 |
| 3                                                                                                                                                                                            | >4 focos por campo de 20x                                  | >4 focos por campo de 20x                                   |                                                                           |
| <b>Grado de inflamación del portal</b>                                                                                                                                                       |                                                            |                                                             |                                                                           |
| 0                                                                                                                                                                                            | Ninguno                                                    | Ninguna                                                     |                                                                           |
| 1                                                                                                                                                                                            | Leve                                                       | Leve                                                        |                                                                           |
| 2                                                                                                                                                                                            | Moderado                                                   | Mas que leve                                                |                                                                           |
| 3                                                                                                                                                                                            | Severo                                                     |                                                             |                                                                           |
| <b>Grado de esteatosis</b>                                                                                                                                                                   |                                                            |                                                             |                                                                           |
| 0                                                                                                                                                                                            | Ninguno                                                    | <5%                                                         | <5%                                                                       |
| 1                                                                                                                                                                                            | <33%                                                       | 5 – 33%                                                     | 5 – 33%                                                                   |
| 2                                                                                                                                                                                            | 33 - 66%                                                   | 33 – 67%                                                    | 33 – 67%                                                                  |
| 3                                                                                                                                                                                            | >66%                                                       | >67%                                                        | >67%                                                                      |

## • Estudios de imagen

El uso de modalidades de imagen no invasivas tiene un papel importante en el diagnóstico de pacientes con MASLD. En los últimos años, ha habido un desarrollo significativo en la evaluación de MASLD mediante imágenes no invasivas, y ahora se encuentran ampliamente disponibles técnicas novedosas con alta precisión. De acuerdo con la vía de atención clínica desarrollada recientemente por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés), las modalidades de imagen en combinación con los índices bioquímicos para MASLD ofrecen un diagnóstico más preciso de MASLD y la detección de fibrosis avanzada.<sup>96</sup>

En la siguiente tabla se resumen los principales estudios, la etapa en la que diagnostican MASLD, su precisión diagnóstica, así como sus ventajas y limitaciones.<sup>96</sup>

| <b>Tabla 5. Estudios de imagen no invasivos para el diagnóstico de MASLD.<sup>96</sup></b><br><small>Tabla adaptada del artículo original</small> |                                                                                                                                                       |                                |                                                       |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Método</b>                                                                                                                                     | <b>Descripción</b>                                                                                                                                    | <b>Estadio de MASLD</b>        | <b>Precisión (sensibilidad, especificidad, AUROC)</b> | <b>Ventajas</b>                                                                                                                                       | <b>Limitaciones</b>                                                                                                                                                |
| Ultrasonido                                                                                                                                       | La deposición de grasa aumenta la cantidad de dispersión del haz, lo que lleva a una mayor ecogenicidad (hígado brillante)                            | Esteatosis<br>Fibrosis         | Alta<br>(85%/94%/0.93)                                | Sin radiación<br>Bajo costo<br>Ampliamente disponible                                                                                                 | Operador dependiente<br>Baja precisión en obesidad, fibrosis avanzada y cirrosis                                                                                   |
| Tomografía computarizada                                                                                                                          | La evaluación se realiza utilizando la diferencia de atenuación entre el hígado y el bazo en una tomografía computarizada sin contraste.              | Esteatosis severa<br>Cirrosis  | Alta<br>(90%/100%/0.93)                               | Bajo costo<br>Ampliamente disponible<br>Evaluación útil de la vasculatura hepática                                                                    | Alto costo<br>Baja precisión en esteatosis moderada<br>Radiación                                                                                                   |
| Resonancia magnética convencional                                                                                                                 | Diferencia en las frecuencias de resonancia entre las señales de protones de agua y grasa                                                             | Esteatosis<br>Fibrosis         | Alta<br>(87%/82%/0.95)                                | Sin radiación                                                                                                                                         | Alto costo<br>Baja disponibilidad<br>Precisión solamente en cirrosis                                                                                               |
| Resonancia magnética-PDFF                                                                                                                         | Relación entre la densidad de protones de los TG y la densidad de protones total de los TG y el agua                                                  | Todos los grados de esteatosis | Muy alta<br>(96%/100%/0.99)                           | No es afectada por factores confusores (ej. obesidad)<br>Evaluación simultánea de carcinoma y esteatosis                                              | Alto costo<br>No está ampliamente disponible.<br>Baja precisión en inflamación, aumento de hierro<br>No se puede aplicar en pacientes con dispositivos o implantes |
| LMS                                                                                                                                               | Descomposición iterativa de agua y grasa con estimación de asimetría de eco y mínimos cuadrados (IDEAL) más software de procesamiento de datos de MRI | Todos los grados de esteatosis | Alta<br>(91%/73%)                                     | No es afectada por factores confusores (ej. obesidad)<br>Evaluación simultánea de carcinoma y esteatosis<br>Puede distinguir la composición de hierro | Alto costo<br>Baja disponibilidad                                                                                                                                  |

|           |                                                                                                                                             |                                                              |                                                                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IH-MRS    | Genera picos a partir de señales de protones de productos químicos o metabolitos dentro del tejido hepático                                 | Esteatosis moderada                                          | Alta<br>(71–93%/92–96%)                                                      | Muy útil en esteatosis moderada, puede detectar cantidades de grasa tan bajas como 0.5%<br>Alta reproducibilidad                             | Análisis de datos complejo y laborioso<br>Utiliza una muestra hepática pequeña<br>Baja precisión en cirrosis<br>Se limita por la respiración y los movimientos pulsátiles<br>Baja disponibilidad |
| MRE       | Caracteriza las propiedades biomecánicas de los tejidos, como la rigidez, mediante la aplicación de ondas de corte mecánicas a los tejidos. | Fibrosis<br>Estadio 1<br>Estadio 2<br>Estadio 3<br>Estadio 4 | Alta<br>(75%/77%/0.86)<br>(79%/81%/0.87)<br>(83%/86%/0.90)<br>(88%/87%/0.91) | Alta precisión<br>Alta reproducibilidad<br>No es afectada por obesidad o ascitis                                                             | Se limita por la respiración y los movimientos pulsátiles<br><br>Similar a las limitaciones de la MRI<br>Baja disponibilidad                                                                     |
| VCTE      | Mide la velocidad de la onda de corte del tejido hepático cuando una onda de sonido atraviesa el tejido y evalúa la rigidez del hígado      | Fibrosis avanzada                                            | Moderada<br>(77%/78%/0.85)                                                   | Ampliamente disponible en la atención primaria<br>Costo efectivo<br>Bien tolerada                                                            | Limitada por obesidad, diabetes mellitus tipo 2, ascitis<br>Poca confiabilidad en esteatosis<br>Poca precisión en fibrosis temprana                                                              |
| CAP/TE    | Mide el grado de atenuación de ultrasonido por tejido adiposo hepático basado en TE realizado junto con                                     | Esteatosis<br>≥S1<br>≥S2<br>≥S3                              | Moderada<br>(84%/83%/0.9)<br>(83%/71%/0.83)<br>(78%/62%/0.78)                | Ampliamente disponible en la atención primaria<br>Costo efectivo<br>Proporciona evaluación inmediata de esteatosis y endurecimiento hepático | Limitada por obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y ascitis<br>Baja precisión en fibrosis temprana<br>Baja confiabilidad al distinguir entre los diferentes grados de esteatosis                   |
| ARFO-pSWE | Induce ondas transversales en el hígado en un solo sitio utilizando un impulso de radiación acústica y evalúa la rigidez del hígado         | Fibrosis avanzada                                            | Moderada/alta<br>(50%/84%/0.95)                                              | Alta repetitividad<br>Alta reproducibilidad                                                                                                  | Limitada por obesidad<br>Baja precisión en esteatosis y cirrosis                                                                                                                                 |
| 2D SWE    | Induce ondas transversales en el hígado en un solo sitio utilizando un impulso de radiación acústica y evalúa la rigidez del hígado         | Fibrosis                                                     | Moderada<br>(53%/90%/0.72)                                                   | Alta repetitividad<br>Alta reproducibilidad                                                                                                  | Limitada por obesidad<br>Baja precisión en esteatosis y cirrosis                                                                                                                                 |

AUROC: Área bajo la curva

Los hallazgos de imagen en pacientes con MASLD incluyen un aumento de la ecogenicidad en la ecografía, una disminución de la atenuación hepática en la tomografía computarizada y un aumento de la señal de grasa en la resonancia magnética. En los pacientes que se someten a una evaluación radiológica, los hallazgos a menudo son suficientes para hacer el diagnóstico si se han excluido otras causas de esteatosis hepática.<sup>58</sup>

El ultrasonido es generalmente el método principal para detectar la esteatosis hepática, pero depende del operador o no está completamente disponible. Además, la ecografía solo detecta la esteatosis si está presente en más del 20-30% de los hepatocitos. Debido a esto, existe un gran interés en desarrollar herramientas de predicción que sean no invasivas, económicas y que dependan de los datos ya recopilados.

### Puntajes de predicción de riesgo para esteatosis hepática metabólica

A pesar de la carga clínica y económica de la MASLD, aún es complejo identificar a los pacientes tanto con diagnóstico y en riesgo de progresión de la enfermedad hepática, esto principalmente debido a la naturaleza silenciosa de la enfermedad. La identificación de pacientes con enfermedad más avanzada se vería enormemente facilitada por la incorporación rutinaria de puntajes de predicción de riesgo o biomarcadores séricos en la práctica clínica.<sup>62</sup> Los puntajes ya establecidos se componen principalmente en biomarcadores, variables clínicas o de laboratorio. A continuación, se mencionan los puntajes más utilizados para la valoración de esteatosis hepática, MASLD y MASH.<sup>96</sup>

| <b>Tabla 6.</b> Valoración de esteatosis hepática, MASLD y MASH, mediante puntajes de predicción de riesgo. <sup>97-99</sup> |                                                                                |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Índice</b>                                                                                                                | <b>Variables</b>                                                               | <b>Área bajo la curva</b> |
| Índice de hígado graso (FLI)                                                                                                 | Circunferencia abdominal, IMC, GGT, Triglicéridos                              | 0.82                      |
| Puntaje de grasa hepática para EHGNA (LFS)                                                                                   | ALT, AST, AST/ALT, DM2, Insulina en ayunas, Síndrome Metabólico                | 0.78                      |
| Producto de acumulación de lípidos (LAP)                                                                                     | Circunferencia abdominal, Triglicéridos                                        | 0.77                      |
| Índice de esteatosis hepática (HSI)                                                                                          | ALT, AST, AST/ALT<br>IMC, Sexo, DM2                                            | 0.78                      |
| Índice de Fibrosis 4 (FIB-4)                                                                                                 | ALT, AST, Edad, Plaquetas                                                      | 0.86                      |
| Puntaje de fibrosis para EHGNA (NFS)                                                                                         | ALT, AST, Albumina, Edad, IMC, Glucosa en ayunas elevada o Diabetes, Plaquetas | 0.85                      |

### a. Índice de hígado graso

El **índice de hígado graso** (FLI, por sus siglas en inglés) desarrollado por Bedogni et al., es un algoritmo diseñado para la predicción de esteatosis hepática, que en estudios previos de validación externa que involucran comparaciones con datos de ecografía, ha demostrado ser más preciso para la identificación de hígado graso que cualquiera de los biomarcadores convencionales de función hepática.<sup>82,97</sup> El FLI utiliza la circunferencia abdominal, el IMC, los triglicéridos y la GGT como predictores de esteatosis hepática. El modelo se puntúa de 0 a 100.<sup>96,100</sup>

El cálculo de FLI es una fórmula que requiere de cuatro valores:

- Circunferencia abdominal en centímetros.
- IMC en kg/m<sup>2</sup>.
- Niveles de GGT en unidades por litro (U/L).
- Niveles de triglicéridos en miligramos por decilitro (mg/dL).

$$FLI = (e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos}) + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{circunferencia abdominal} - 15.745}) /$$

$$(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos}) + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{circunferencia abdominal} - 15.745}) \cdot 100$$

El resultado del FLI tiene las siguientes características:

- Puntuación <30: baja probabilidad de esteatosis hepática.
- Puntuación ≥60: indica esteatosis hepática.
- El AUROC fue de 0.85 (IC 95%: 0.82–0.89).
- Sensibilidad y especificidad del 61% y 86%, respectivamente.

### b. Índice de esteatosis hepática

El **índice de esteatosis hepática** (HSI, por sus siglas en inglés), fue validado en un estudio transversal realizado en población coreana por Lee et al.<sup>101</sup> En este estudio se derivó la siguiente ecuación que para su cálculo requiere de cinco valores:

- Niveles de ALT en unidades por litro (U/L).
- Niveles de AST en unidades por litro (U/L).
- IMC en kg/m<sup>2</sup>.
- Presencia o ausencia de DM2.
- Sexo.

$$HSI = 8 \times \left( \text{razón} \frac{ALT}{AST} \right) + \text{IMC} (+2 \text{ si DM2}, +2 \text{ si femenino})$$

El resultado del HSI tiene dos puntos de corte:

- Puntuación < 30: indica que se puede descartar EHGNA (con una razón de verosimilitud negativa de hasta 0.186).
- Puntuación  $\geq$  36: indica que el diagnóstico positivo de EHGNA es muy probable (con un índice de probabilidad positivo a partir de 6.069).

El HSI tuvo AUROC de 0.812 (IC 95% 0.801 – 0.824). En valor por debajo de 30, HSI descartó MASLD con una sensibilidad del 93.1% y en valores por encima de 36, HSI detectó MASLD con una especificidad del 92.4%.<sup>101</sup>

### c. Producto de acumulación de lípidos

El **producto de acumulación de lípidos** (LAP, por sus siglas en inglés) se describió por primera vez como un índice alternativo y poderoso para reconocer el riesgo cardiovascular en adultos. El LAP también se ha asociado con la presencia y la gravedad de la MASLD en adultos.<sup>102–104</sup> El LAP para su cálculo, requiere de dos valores:

- Circunferencia abdominal en centímetros.
- Niveles de triglicéridos en miligramos por decilitro (mg/dL).

LAP hombres = (circunferencia abdominal – 65) × triglicéridos

LAP mujeres = (circunferencia abdominal – 58) × triglicéridos

El resultado de LAP tiene los siguientes valores de corte para el diagnóstico de MASLD:

- LAP en hombres: 30.5 (sensibilidad: 77%, especificidad: 75%).
- LAP en mujeres: 23.0 (sensibilidad: 82%, especificidad: 79%).

### d. Puntaje de grasa hepática para enfermedad por hígado graso no alcohólico

El **puntaje de grasa hepática para EHGNA** (LFS, por sus siglas en inglés) es una herramienta de predicción no invasiva que refleja el contenido de grasa hepática en EHGNA para ayudar con los esfuerzos de diagnóstico. Esta fórmula fue descrita en el 2009 por Kotronen et al, utilizando los criterios de la federación internacional de diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) publicados en el 2005.<sup>105,106</sup> El LFS es una fórmula que requiere de cinco valores para su cálculo:

- Presencia de SMet\*.
- Presencia de DM2.
- Niveles de insulina en ayunas en miliunidades por litro (mU/L).
- Niveles de AST en unidades por litro (U/L).
- Niveles de ALT en unidades por litro (U/L).

$$\text{LFS} = -2.89 + [1.18 \times \text{SMet (Si: 1, No: 0)}] + [0.45 \times \text{Diabetes Mellitus (Si: 2, No: 0)}] + (0.15 \times \text{insulina}) + (0.04 \times \text{AST}) - [0.94 \times (\text{AST/ALT})].$$

SMet de acuerdo con los criterios de la IDF del 2005.<sup>106,107</sup>

- Obesidad central<sup>ii</sup>, definida como circunferencia abdominal de acuerdo con los grupos étnicos (hombres  $\geq 94$  cm, mujeres  $\geq 80$  cm) y dos de los siguientes cuatro factores:
  - Aumento de triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL, o tratamiento específico.
  - Disminución de colesterol HDL-c:  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres, o tratamiento específico.
  - Aumento de la presión arterial: TA sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg, o tratamiento por un diagnóstico previo de hipertensión.
  - Valores de glucosa plasmática en ayuno:  $> 100$  mg/dL y  $< 126$  mg/dL.

El resultado de LFS tiene los siguientes valores de corte para el diagnóstico de EHGNA:

- Puntaje de AUROC de 0.640, con una sensibilidad y especificidad del 86% y el 71%, respectivamente.
- AUROC de 0.88 (IC 95%: 0.84–0.92).<sup>108</sup>

#### e. Índice de Fibrosis-4

El **índice de fibrosis-4** (FIB-4, por sus siglas en inglés) se desarrolló en el 2006 para valorar la severidad de la enfermedad hepática y la presencia de fibrosis, originalmente en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o virus de la hepatitis C.<sup>109</sup>

El FIB-4 esta creado mediante una fórmula que requiere de cuatro variables para su construcción:

- Niveles de ALT en unidades por litro (U/L).

<sup>ii</sup> Si se tiene un IMC  $> 30.0$  kg/m<sup>2</sup>, se puede asumir se tiene obesidad central y la circunferencia abdominal no necesita ser medida.

- Niveles de AST en unidades por litro (U/L).
- Edad en años.
- Niveles de plaquetas en unidades por microlitro (mcL).

$$\text{FIB4} = \left( \frac{\text{Edad} \times \text{AST}}{\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}} \right)$$

El resultado de FIB-4 tiene los siguientes puntos de corte:

- Índice <1.3, descarta fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo (VPN) de 95%.
- Puntaje  $\geq 2.67$ , indica fibrosis avanzada con un valor predictivo positivo (VPP) de 70%.
- AUROC de 0.86 (IC 95%: 0.78 – 0.94).

**f. El Puntaje de fibrosis para EHGNA (NFS, por sus siglas en inglés)** fue desarrollado para identificar pacientes con EHGNA que tuvieran un riesgo aumentado para el desarrollo de complicaciones hepáticas o relacionadas, cirrosis, o muerte.<sup>110</sup>

El NFS esta creado mediante una fórmula que requiere los valores de siete variables:

- Niveles de ALT en unidades por litro (U/L).
- Niveles de AST en unidades por litro (U/L).
- Niveles de albumina en gramos por litro (g/L).
- Edad en años.
- IMC en kg/m<sup>2</sup>.
- Presencia de glucosa en ayunas elevada o diagnóstico de DM2.
- Niveles de plaquetas en unidades por microlitro (mcL).

$$\begin{aligned} \text{NFS} = & -1.675 + (0.037 \times \text{edad en años}) + (0.094 \times \text{IMC}) \\ & + (1.13 \times \text{Presencia de glucosa en ayunas elevada o diabetes}) \\ & + \left( 0.99 \times \frac{\text{AST}}{\text{ALT}} \right) - (0.013 \times \text{plaquetas}) - (0.66 \times \text{albumina}) \end{aligned}$$

El resultado de NFS tiene los siguientes puntos de corte:

- Puntaje < -1.455, descarta fibrosis avanzada con un VPN de 93%.
- Puntaje  $\geq 0.676$ , indica fibrosis avanzada con un VPP de 90%.
- AUROC de 0.85 (IC 95%: 0.81 – 0.90).

## Planteamiento del problema

Actualmente, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son una de las principales causas de muerte entre los adultos en todo el mundo. De acuerdo con el GBD, la carga de las enfermedades ha ido cambiando de enfermedades transmisibles a no transmisibles y de muerte prematura a años vividos con discapacidad. En términos de la cantidad de años de la pérdida de vidas por muerte prematura en México, la cardiopatía isquémica, la DM2 y las enfermedades renales crónicas fueron las causas más importantes en 2010, siendo el IMC elevado, la glucosa plasmática en ayunas elevada y los malos hábitos alimentarios los principales factores de riesgos responsables de la mayor parte de la carga de la enfermedad.<sup>111</sup>

Los estudios a nivel internacional y nacional muestran que las tendencias de sobrepeso y obesidad han aumentado con el tiempo. Este aumento tiene un impacto importante en la salud pública en México, ya que la obesidad está fuertemente asociada con varias enfermedades crónicas, como la DM2, las ECV, MASLD, entre otras, por lo que existe una preocupación especial con respecto al aumento de la prevalencia de ECNT en nuestro país.

Actualmente, la mortalidad asociada con ECNT representa el 70% de todas las muertes a nivel global. Los países de ingresos bajos y medianos se ven especialmente afectados, ya que es donde se producen el 80% de estas muertes. MASLD coincide con el aumento global de la obesidad, esto es particularmente preocupante debido a su aparición silenciosa, su deficiente pronóstico inicial e irreversibilidad en estadios avanzados.

De acuerdo con la importancia en salud pública y en base a términos de magnitud y costos que generan las ECNT, así como de la complejidad de los factores de riesgo antes mencionados, necesitamos estudios longitudinales que puedan identificar la prevalencia y tendencias de las ECNT en nuestra población, en particular MASLD. En donde la carga de la enfermedad pueda ayudar a explicar los factores específicos que influyen en el desarrollo de MASLD en la población mexicana adulta.

## Justificación

En las últimas tres décadas, la población mexicana ha aumentado de 86.6 a 126.7 millones con una tasa de crecimiento anual de 1.5% y tiene un aumento de la esperanza de vida al nacer de 71.5 a 76.4 años. De acuerdo con las estimaciones más recientes del proyecto de la GBD, la carga de mortalidad atribuible a la cirrosis en México es de 5.69%. La cirrosis cambió de la posición cinco a la seis como una de las principales causas de muerte en México entre 1990 y 2017. Las principales causas son el consumo elevado de alcohol, la infección por hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica. El panorama actual con prevalencias altas de sobrepeso y obesidad, así como el incremento en el consumo de alcohol en México, se han asociado con la cirrosis en estudios previos, sin embargo, los datos de esta encuesta nacional permiten evaluarlos en una muestra con representatividad nacional.<sup>112</sup>

Los formuladores de políticas de salud no pueden crear estrategias de salud pública efectivas, justas o rentables a menos que entiendan exactamente qué desafíos de salud existen en sus comunidades. Es esencial, actualizar nuestros datos y estimaciones constantemente para que la evidencia más precisa, relevante y confiable esté disponible para estas decisiones cruciales de políticas de salud, con el fin de incidir en la reducción de costos para el sistema nacional de salud y reducción de gastos para el paciente.

Dada la alta y creciente prevalencia de MASLD, así como la de sus factores de riesgo, el diagnóstico precoz es clave para evitar la progresión de MASLD a estadios más graves y avanzados; mediante este estudio, nuestro equipo propone valorar su uso en la población adulta mexicana.<sup>39</sup>

Desarrollar y validar un puntaje de predicción de riesgo para esteatosis hepática metabólica a nivel nacional podría indicar la magnitud de la enfermedad para informar a las partes interesadas a medida que diseñan programas, políticas, intervenciones y servicios de prevención primaria para grupos que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática. Además, documentar la prevalencia de biomarcadores séricos de alteración hepática ayudaría a estimar la prevalencia de MASLD en México, que es clave para estimar los costos en la atención médica, diseñar intervenciones de salud pública y evaluar la eficacia de futuras intervenciones. Además, esto ayudará a informar la creación de algoritmos específicos para la población mexicana, que podrían usarse en una escala más amplia como parte de las encuestas nacionales.<sup>39</sup>

Por lo tanto, con este estudio pretendemos:

- Indicar la magnitud de la enfermedad en México.
- Establecer algoritmos específicos para la población mexicana como parte de las encuestas nacionales de salud y nutrición.

De manera secundaria, con esta información, podremos:

- Establecer el diseño de intervenciones, programas, políticas y servicios de prevención primaria para grupos que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática.
- Evaluar los costos en la atención médica, diseñar intervenciones de salud pública y evaluar la eficacia de futuras intervenciones.

### **Pregunta de investigación**

- ¿Cuál será la precisión diagnóstica de un puntaje de predicción de riesgo de esteatosis hepática metabólica en la población adulta mexicana?

### **Hipótesis**

- El puntaje de predicción de riesgo de esteatosis hepática metabólica tendrá una precisión diagnóstica con un área bajo la curva mayor o igual a 0.70.

### **Objetivos**

#### Objetivo general:

- Desarrollar y validar un modelo de predicción de riesgo de esteatosis hepática metabólica en población adulta mexicana.

#### Objetivos específicos:

- Sintetizar la evidencia científica disponible mediante una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales publicados en el periodo comprendido de 2000 a 2021 sobre marcadores sanguíneos y puntajes de predicción de riesgo no invasivos para el diagnóstico de MASLD y MASH.
- Evaluar la capacidad predictiva del modelo de riesgo de esteatosis hepática metabólica en población adulta mexicana.
- Validar el puntaje de predicción de riesgo de esteatosis hepática metabólica en población adulta mexicana.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño**

Se realizó un análisis secundario de bases de datos utilizando información del estudio de cohorte de trabajadores de la salud (HWCS, por sus siglas en inglés) para el desarrollo y validación del modelo de predicción de riesgo.

### **Población de estudio**

Para el desarrollo y validación del modelo de predicción se incluyeron 300 participantes de la HWCS. Los detalles sobre las características de la población estudio han sido publicados previamente.<sup>111</sup>

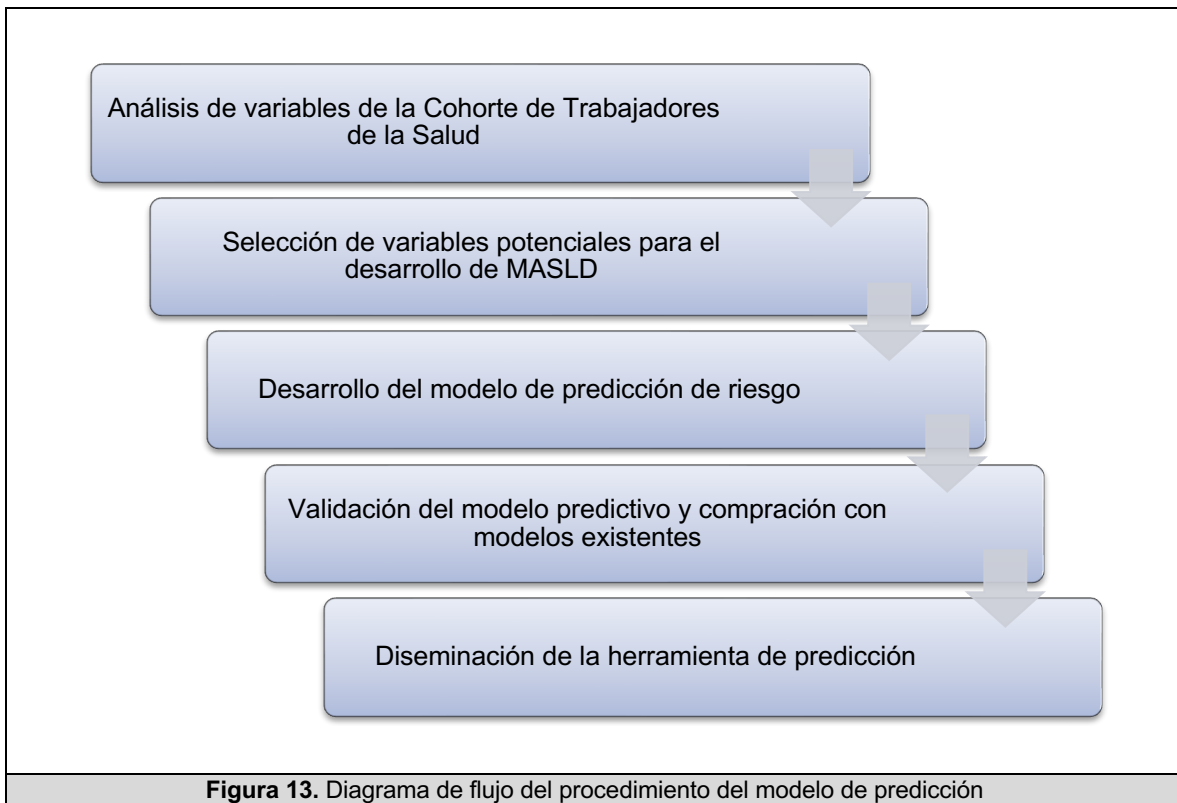
El estudio se realizó en tres partes:

- **Parte 1.** Elaboración de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores sanguíneos y puntajes no invasivos para el diagnóstico de MASLD y MASH (Anexo 1)
- **Parte 2.** Desarrollo del modelo de predicción en población adulta mexicana.
- **Parte 3.** Validación del modelo de predicción en población adulta mexicana.

**Parte 1.** Elaboración de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores sanguíneos y puntajes no invasivos para el diagnóstico de MASLD y MASH. La metodología se describe en el artículo publicado en la revista *Annals of Hepatology* (Anexo 1).<sup>113</sup>

**Parte 2-3.** Desarrollo y validación del modelo de predicción en población adulta mexicana.

El desarrollo de nuestro modelo predictivo se realizó en la población de los participantes de la HWCS. En general, la HWCS es un estudio prospectivo que se continúa realizando en el centro de México. Su objetivo es examinar las asociaciones entre el estilo de vida y los factores genéticos con diferentes resultados de salud. Los participantes incluidos son trabajadores de la salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.<sup>111</sup>



### **Criterios de selección para la muestra del desarrollo y validación interna del modelo predictivo de MASLD en población mexicana adulta.**

#### **Criterios de inclusión:**

- Adultos (20 años o más).
- Ayuno de al menos 8 horas.
- Muestra de marcadores séricos.
- Ultrasonido abdominal.
- Información completa de variables sociodemográficas, de estilo de vida, clínicas y antropométricas, comorbilidades, de laboratorio e imagen.
- Firma de consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión:**

- Consumo elevado de alcohol (mayor a 20g/día en mujeres y mayor a 30g/día en hombres).
- Enfermedad hepática preexistente.
- Marcadores séricos incompletos.
- Ultrasonido abdominal sin interpretación.
- Información incompleta de alguna de las variables de interés.

## Criterios de eliminación

- No aplica

## Mediciones en la Cohorte de Trabajadores de la Salud

Durante las evaluaciones de referencia y de seguimiento, los participantes completaron un cuestionario autoadministrado y proporcionaron información detallada sobre sus características demográficas (fecha de nacimiento, educación, estado civil, situación laboral); antecedentes médicos familiares, antecedentes médicos, uso actual de medicamentos, información sobre el estilo de vida (dieta, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, etc.); medidas corporales (por ejemplo, cambio de peso, medidas antropométricas, autopercepción del peso corporal); factores psicosociales (p. ej., factores estresantes de la vida, estrés y redes sociales, estrés percibido); apoyo social y calidad de vida (p.ej., síntomas de depresión, cantidad de sueño); extenso historial reproductivo (para el sexo femenino); violencia de pareja; y evaluación cognitiva. La metodología de la recolección de variables ya se ha publicado previamente, se describe un resumen de estas a continuación.<sup>111</sup>

### • Mediciones antropométricas y clínicas

El peso corporal se midió con una balanza electrónica calibrada con los participantes vistiendo ropa mínima y sin zapatos. La altura se midió con un estadiómetro convencional (SECA), con los participantes descalzos de pie y con los hombros en posición normal. Las medidas se tomaron con la cinta en un plano horizontal perpendicular a la escala vertical, tocando la parte superior de la cabeza en el momento de la inspiración. La circunferencia de la cintura se midió en el punto más alto de la cresta ilíaca con una precisión de 0.1 cm.

Una enfermera capacitada midió la presión arterial de los sujetos dos veces durante cada visita del estudio usando un monitor automático. La primera medición se tomó después de 5 minutos de descanso, mientras los participantes estaban sentados con el brazo dominante apoyado a la altura del corazón. La segunda medición se realizó de la misma forma, cinco minutos después de la primera. Enfermeras capacitadas, que utilizaron procedimientos estandarizados, realizaron todas las mediciones. Se evaluó la reproducibilidad, resultando coeficientes de concordancia entre 0.83 y 0.90 para medidas antropométricas y clínicas.<sup>111</sup>

El IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) se calculó a partir de los datos de peso (kg) y de talla ( $\text{m}^2$ ), y se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud: para clasificar bajo

peso ( $<18.5$ ), peso normal ( $18.5-24.9 \text{ kg/ m}^2$ ), sobrepeso ( $25.0-29.9 \text{ kg/ m}^2$ ) y obesidad (mayor o igual a  $30.0 \text{ kg/ m}^2$ ). La definición de obesidad abdominal se hizo según la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI, por sus siglas en inglés), en donde se utilizaron puntos de corte de 88 cm o más y 102 cm o más de circunferencia de cintura para mujeres y hombres, respectivamente.

- **Mediciones de laboratorio**

En la evaluación inicial, fue recolectada una toma de sangre venosa en ayunas (con un tiempo de ayuno  $\geq 8$  horas) para cada participante. Se obtuvieron aproximadamente 20 ml para mediciones de laboratorio clínico. Se realizaron pruebas de rutina de hematología (hemoglobina, hematocrito, etc.) y pruebas químicas (aminotransferasa, triglicéridos, glucosa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, ácido úrico, creatinina, etc.). Todos los ensayos biomédicos se procesaron con un instrumento Selectra XL (Randox), de acuerdo con las pautas de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio.

Los niveles de ALT, AST y GGT se determinaron a partir de muestras de sangre obtenidas de los participantes después de un ayuno de 8 horas, de las cuales se obtuvo el suero después de centrifugarlas in situ. El suero se almacenó en criotubos y se transportó en nitrógeno al laboratorio del INSP, donde se almacenaron a  $-70^\circ\text{C}$  hasta su análisis. Los análisis se realizaron en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas. AST y GGT se analizaron por métodos enzimáticos. La ALT se midió por el método cinético con UniCel DxC 600 Synchron Sistema clínico.

Las transaminasas séricas elevadas se definieron como ALT  $\geq 30 \text{ U/L}$  en hombres y  $\geq 19 \text{ U/L}$  en mujeres, AST  $\geq 37 \text{ U/L}$  en hombres y  $\geq 31 \text{ U/L}$  en mujeres, o GGT  $> 48 \text{ U/L}$  tanto en hombres como en mujeres.

- **Mediciones de comorbilidades**

El diagnóstico de DM2 se realizó cuando la glucosa sérica en ayunas era mayor o igual que  $126 \text{ mg/dL}$ , o HbA1c era de  $6.5\%$  o más, o diabetes auto-reportada, y bajo control de la diabetes cuando la HbA1c era superior al  $7\%$ .<sup>19</sup>

Para calcular la resistencia a la insulina se utilizó el modelo de homeostasis de evaluación de la resistencia a la insulina estimada (HOMA-IR), que se calculó multiplicando la insulina plasmática en ayunas por la glucosa plasmática en ayunas,

luego dividiendo por la constante 22.5 ( $HOMA-IR = (IPA \times GPA) / 22.5$ ). El punto de corte para definir la resistencia a la insulina es un valor superior a 3.0.<sup>114,115</sup>

- **Mediciones de imagen**

Se realizó un ultrasonido abdominal en donde se estableció la presencia de esteatosis hepática.

- **Mediciones sociodemográficas y del estilo de vida**

Las variables del estilo de vida se recolectaron por medio de cuestionarios autoaplicados. La actividad física se evaluó mediante un cuestionario que ha sido validado en español y adaptado para la población de la CTS en México. El cuestionario de actividad física contiene información sobre la frecuencia (días/semana), la cantidad de tiempo (horas/semana), y la intensidad (ligera, moderada y vigorosa) de las actividades realizadas durante una semana típica en el último año. El cuestionario también midió el tiempo dedicado a actividades sedentarias. Se utilizó una versión autoadministrada de la Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D), que fue diseñada para medir los niveles actuales de síntomas depresivos en la población general.

## **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de interés (sociodemográficas, clínicas, antropométricas, de laboratorio e imagen y, de estilo de vida) estudiadas en la HWCS. Las variables se manipularon como cuantitativas y categóricas según su naturaleza. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata versión 14.0.

### **a. Manipulación de datos**

Cada una de las variables tuvo una codificación específica. Se creó un documento en donde se documentaron los códigos y definiciones de cada una de las variables. Se realizó un análisis preliminar para evaluar los valores perdidos y la valoración de errores de codificación. Si la base de datos lo permite al haber valores perdidos o errores obvios de codificación, se acordó realizar imputación de datos. En este sentido, se eliminaron 3 sujetos que no contaron con información completa de las variables de interés.

### **b. Análisis descriptivo**

Se determinó la distribución de los datos utilizando la prueba Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables cuantitativas que tuvieron una distribución normal se analizaron con medias y desviaciones estándar, las que no con medianas y rango intercuartilar (P25-P75). Los resultados de las variables categóricas se presentarán como porcentaje.

Para evaluar las diferencias de aquellas variables de interés entre aquellos sujetos que presentan MASLD y los que no se utilizó la prueba T Student para las variables cuantitativas con distribución normal y U de Mann Whitney para aquellas con una distribución no normal. Por último, se utilizó la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas.

## **Puntaje de predicción de riesgo**

### **• Desarrollo y validación interna**

Se construyó el modelo predictivo mediante modelos de regresión logística múltiple evaluando cómo cada factor de riesgo contribuye a la probabilidad de desarrollar MASLD. Nuestros datos se dividieron en conjuntos de datos de entrenamiento y desarrollo en una proporción de 70-30. El primero para ajustar los predictores en el

resultado y el segundo para proporcionar una evaluación imparcial de los modelos finales ajustados en el conjunto de datos de entrenamiento.

Para las regresiones logísticas múltiples, las variables se agregaron secuencialmente en función de su relevancia clínica y basados en el conocimiento teórico de la influencia de estas variables sobre el desenlace de estudio. Se crearon y reportaron modelos completos. Adicionalmente, se realizó un proceso de selección paso a paso basado en el Criterio de Información de Akaike (AIC), y los modelos con el AIC más bajo se seleccionaron como las mejores ecuaciones predictivas.

Para los efectos de este análisis, se crearán dos modelos. El modelo de consultorio el cual estará compuesto por variables obtenidas durante la consulta. El modelo clínico el cual contendrá variables relacionadas con las pruebas de laboratorio y variables que se podían obtener durante una visita clínica. Para ambos modelos, se utilizó un análisis de caso completo.

Para la validación interna de los puntajes de predicción de riesgo entre el conjunto de datos de prueba, se calculó la curva característica operativa del receptor (ROC, por sus siglas en inglés). Se evaluó la bondad de ajuste o calibración del puntaje de riesgo, que refleja si los valores predichos por el modelo concuerdan con los valores observados, dividiendo a los participantes en deciles según el riesgo predicho, con las pruebas de  $\chi^2$  de Hosmer-Lemeshow.

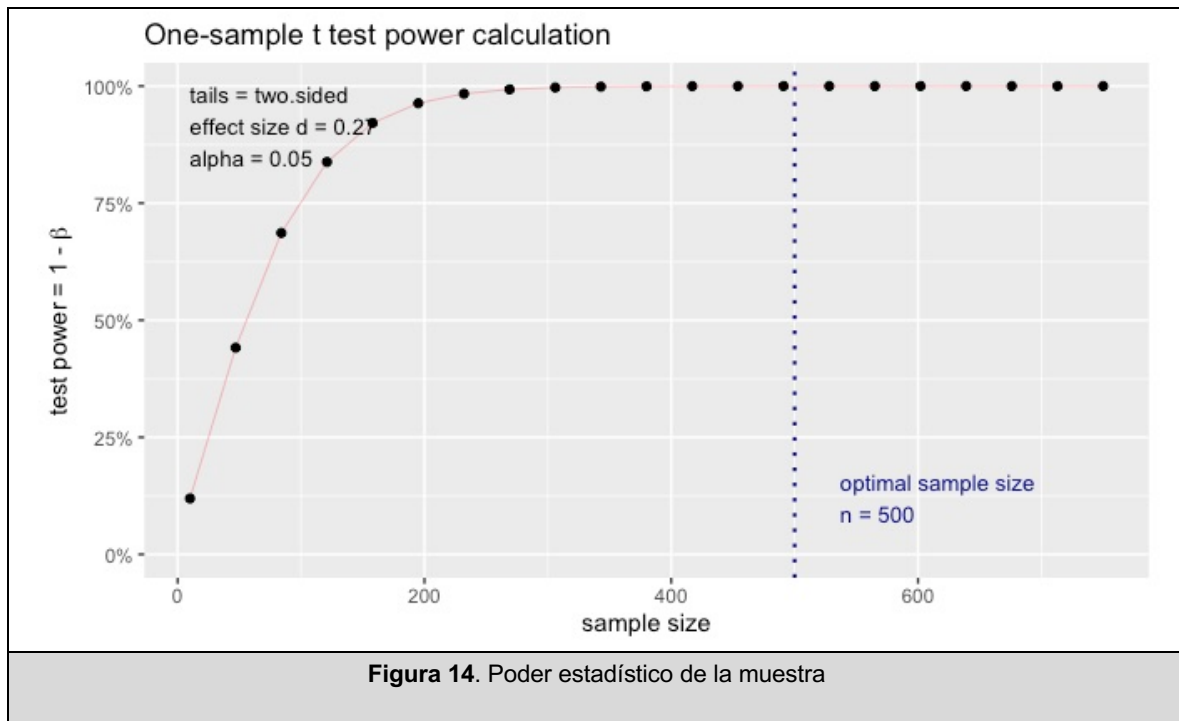
| <b>Tabla 7. Pasos para el desarrollo del modelo de predicción<sup>116</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Inspección de datos                                                          | Valores faltantes                                                                                                                                                                                                                            |
| 2. Codificación de predictores                                                  | Predictores continuos<br>Combinación de predictores categóricos<br>Restricciones de predictores                                                                                                                                              |
| 3. Especificación del modelo                                                    | Selección adecuada de los efectos principales<br>Evaluación de supuestos (distributivos, linealidad y aditividad)                                                                                                                            |
| 4. Estimación del modelo                                                        | Contracción<br>Información externa                                                                                                                                                                                                           |
| 5. Rendimiento del modelo                                                       | Medidas estadísticas apropiadas<br>Utilidad clínica                                                                                                                                                                                          |
| 6. Validación del modelo                                                        | Validación interna<br>Especificación del modelo y estimación Intentos suficientes para limitar y corregir el sobreajuste<br><br>Validación externa<br>Generalizabilidad<br>Predicciones válidas para poblaciones plausiblemente relacionadas |
| 7. Presentación del modelo                                                      | Formato apropiado para la audiencia                                                                                                                                                                                                          |

## Guías TRIPOD

Para medir la integridad de nuestro puntaje de predicción de riesgo los resultados fueron basados en la declaración TRIPOD (por sus siglas en inglés, el informe transparente de modelos de predicción multivariable para el pronóstico o diagnóstico individual), utilizando la lista de verificación TRIPOD de 29 elementos (anexo 6).<sup>117</sup>

### Cálculo del poder estadístico

Se realizó el cálculo el poder estadístico de la muestra con el programa G-Power. En general observamos que con un total de 300 sujetos que cuentan con información de las variables de interés obtenemos un poder del 98%.



## Definición y operacionalización de variables

Las principales variables para este estudio son:

| Tabla 8. Variables del estudio |                    |                                         |                      |                         |                                |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Sociodemográficas              | Estilo de vida     | Clínicas y Antropométricas              | Comorbilidades       | Laboratorio             | Imagen                         |
| Sexo                           | Consumo de alcohol | Peso                                    | Diabetes tipo 2      | Ácido úrico             | MASLD en ultrasonido abdominal |
| Edad                           |                    | Talla                                   | Dislipidemias        | Albumina                |                                |
| Nivel socioeconómico           | Consumo de tabaco  | IMC                                     | Síndrome metabólico  | ALT                     |                                |
| Ocupación                      | Actividad física   | Presión arterial diastólica y sistólica | Otras comorbilidades | AST                     |                                |
| Estado civil                   |                    |                                         |                      | Bilirrubina directa     |                                |
| Escolaridad                    | Sedentarismo       | Circunferencia de cintura               | Uso de medicamentos  | Bilirrubina indirecta   |                                |
|                                |                    | Obesidad abdominal                      |                      | Bilirrubina total       |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Colesterol HDL          |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Colesterol LDL          |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Colesterol total        |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Creatinina sérica       |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Glucosa sérica          |                                |
|                                |                    |                                         |                      | GGT                     |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Hemoglobina glicosilada |                                |
|                                |                    |                                         |                      | HOMA-IR                 |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Insulina                |                                |
|                                |                    |                                         |                      | Triglicéridos           |                                |

### a. Variables sociodemográficas

| Variable                    | Definición                                                                                                                                                                                                                                                            | Codificación                                                                                  | Tipo                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Sexo                        | Identidad determinada genotípica y fenotípicamente por el participante                                                                                                                                                                                                | 1: Femenino<br>2: Masculino                                                                   | Cualitativa<br>Nominal   |
| Edad                        | Tiempo transcurrido desde el nacimiento del participante a la fecha de recolección de datos                                                                                                                                                                           | Años                                                                                          | Cuantitativa<br>Continua |
| Lugar de residencia         | Zona de residencia                                                                                                                                                                                                                                                    | 1: Rural<br>2: Urbano<br>3: Metropolitano                                                     | Cualitativa<br>Nominal   |
| Estado socioeconómico (SES) | Combinación de ocho variables que evaluaban las características del hogar, los bienes y los servicios disponibles, incluidos: materiales de construcción del piso, techo y paredes; enseres domésticos; y electrodomésticos. El valor obtenido se dividió en terciles | Tercil 1: SES bajo<br>Tercil 2: SES medio<br>Tercil 3: SES alto                               | Cualitativa<br>Ordinal   |
| Ocupación                   | Actividad o trabajo que realiza el participante                                                                                                                                                                                                                       | Nombre de la actividad o trabajo que realiza el participante                                  | Cualitativa<br>Nominal   |
| Estado civil                | Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.                                                                                                                                             | 1: Soltero (a)<br>2: Viudo (a)<br>3: Casado (a)<br>4: Divorciado (a)                          | Cualitativa<br>Nominal   |
| Escolaridad                 | Nivel de estudios                                                                                                                                                                                                                                                     | 0: Sin estudios previos<br>1: Primaria<br>2: Secundaria<br>3: Preparatoria<br>4: Licenciatura | Cualitativa<br>Nominal   |

|                    |                                                                                        |                |                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| 5: Posgrado        |                                                                                        |                |                        |
| Población Indígena | Participante que habla alguna lengua indígena o según su cultura se considera indígena | 1: Si<br>0: No | Cualitativa<br>Nominal |

#### b. Variables del estilo de vida

| Variable                    | Definición                                                                                       | Codificación                                                                  | Tipo                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Consumo elevado de alcohol  | Consumo elevado de alcohol                                                                       | 1: Si<br>0: No                                                                | Cualitativa<br>Nominal   |
| Consumo elevado de tabaco   | Consumo elevado de tabaco                                                                        | 1: Si<br>0: No                                                                | Cualitativa<br>Nominal   |
| Consumo de tabaco: duración | Año en el que comenzó a fumar tabaco                                                             | Año                                                                           | Cuantitativa<br>Continua |
| Actividad física            | Nivel de actividad física de acuerdo con el cuestionario internacional de actividad física, IPAQ | 1: Nivel bajo de actividad<br>2: Nivel moderado<br>3: Nivel alto de actividad | Cualitativa<br>Ordinal   |
| Sedentarismo                | Ejercicio regular de menos de 30 minutos diarios y menos de 3 días a la semana                   | 1: Si<br>0: No                                                                | Cualitativa<br>Nominal   |

#### c. Variables clínicas y antropométricas

| Variable                    | Definición                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Codificación                                             | Tipo                     |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|
| Peso                        | Cantidad de peso o masa del cuerpo del paciente.                                                                                                                                                                                                                                                     | Kilogramos                                               | Cuantitativa<br>Continua |
| Talla                       | Estatura de una persona                                                                                                                                                                                                                                                                              | Centímetros                                              | Cuantitativa<br>Continua |
| IMC                         | Razón entre el peso en kg y la talla en metros al cuadrado<br>Formula: $\text{Peso}/(\text{talla}^2)$                                                                                                                                                                                                | kg/m <sup>2</sup>                                        | Cuantitativa<br>Continua |
| IMC categórico              | Utilizando el valor del IMC, se subdividen las siguientes categorías<br><br><div> <div>&lt; 18.5</div> <div>Bajo peso</div> </div> <div> <div>18.5 – 24.9</div> <div>Normal</div> </div> <div> <div>25.0 – 29.9</div> <div>Sobrepeso</div> </div> <div> <div>≥ 30.0</div> <div>Obesidad</div> </div> | 1: Bajo peso<br>2: Normal<br>3: Sobrepeso<br>4: Obesidad | Cualitativa<br>Ordinal   |
| Presión arterial diastólica | Tensión arterial sistólica medida con esfigmomanómetro y estetoscopio.                                                                                                                                                                                                                               | mmHg                                                     | Cuantitativa<br>Continua |
| Presión arterial sistólica  | Tensión arterial diastólica medida con esfigmomanómetro y estetoscopio.                                                                                                                                                                                                                              | mmHg                                                     | Cuantitativa<br>Continua |
| Circunferencia de cintura   | Distancia alrededor del abdomen en un punto específico, a nivel del ombligo                                                                                                                                                                                                                          | Centímetros                                              | Cuantitativa<br>Continua |
| Obesidad abdominal          | Mujeres ≥ 80.0 cm<br>Hombre ≥ 90.0 cm                                                                                                                                                                                                                                                                | 1: Si<br>0: No                                           | Cualitativa<br>Nominal   |

#### d. Variables sobre comorbilidades (autorreportadas y/o calculadas)

| Variable        | Definición                                                                                               | Codificación   | Tipo                   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| Diabetes tipo 2 | Niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) o glucosa plasmática en ayunas de acuerdo con las Directrices | 1: Si<br>0: No | Cualitativa<br>Nominal |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                          |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
|                             | de la Asociación Estadounidense de Diabetes.<br>HbA1c > 6.5% o<br>FPG ≥ 126 mg / dl.<br>y/o DM2 autorreportada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                          |
| Diabetes gestacional        | Diagnóstico de diabetes durante algún embarazo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1: Si<br>0: No                        | Cualitativa<br>Nominal   |
| Hipertensión arterial (HTA) | Diagnóstico de hipertensión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1: Si<br>0: No                        | Cualitativa<br>Nominal   |
| Duración de HTA             | Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HTA hasta el día en que se realice esta pregunta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Años                                  | Cuantitativa<br>Continua |
| Dislipidemias               | Puntos de corte de hipercolesterolemia, lipoproteínas de alta y baja densidad (LDL-c), lipoproteínas de baja alta densidad (HDL-c) e hipertrigliceridemia: ≥ 200, ≥ 100, <40 para hombres y <50 para mujeres y ≥ 150 mg / dl, respectivamente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1: Si<br>0: No                        | Cualitativa<br>Nominal   |
| Síndrome metabólico         | <p>Criterios de ATP III</p> <p>Mujeres, Si: ≥ 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circunferencia abdominal &gt;88cm</li> <li>• Presión arterial &gt;130/85 mmHg,</li> <li>• Triglicéridos en ayunas ≥150mg/dL</li> <li>• Colesterol HDL en ayunas &lt;50mg/dL</li> <li>• Glucosa sérica en ayunas ≥100mg/dL</li> </ul> <p>Hombres, Si: ≥ 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circunferencia abdominal &gt;102cm</li> <li>• Presión arterial &gt;130/85 mmHg</li> <li>• Triglicéridos en ayunas ≥150mg/dL</li> <li>• Colesterol HDL en ayunas &lt;40mg/dL</li> <li>• Glucosa sérica en ayunas ≥100mg/dL</li> </ul> | 1: Si<br>0: No                        | Cualitativa<br>Nominal   |
| Otras comorbilidades        | Nombre de las enfermedades que padece el participante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nombre de las enfermedades reportadas | Cualitativa<br>Nominal   |
| Uso de medicamentos         | Medicamentos empleados para el tratamiento de enfermedades                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nombre de los medicamentos reportados | Cualitativa<br>Nominal   |

#### e. Variables de laboratorio

| Variable                   | Definición         | Codificación                 | Tipo                     |
|----------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|
| Ácido úrico                | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL) | Cuantitativa<br>Continua |
| Albúmina                   | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (g/dL)  | Cuantitativa<br>Continua |
| Alanina aminotransferasa   | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (U/L)   | Cuantitativa<br>Continua |
| Aspartato aminotransferasa | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (U/L)   | Cuantitativa<br>Continua |

|                                                 |                    |                               |                       |
|-------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Bilirrubina directa                             | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Bilirrubina indirecta                           | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Bilirrubina total                               | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Colesterol total                                | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Creatinina                                      | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| Glucosa                                         | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |
| g-Glutamil transferasa                          | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (U/L)    | Cuantitativa Continua |
| Hemoglobina glicosilada (HbA1c)                 | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (%)      | Cuantitativa Continua |
| Insulina                                        | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (uUI/ml) | Cuantitativa Continua |
| Triglicéridos                                   | Biomarcador sérico | Valor de laboratorio (mg/dL)  | Cuantitativa Continua |

#### f. Variables de estudios de imagen

| Variable                                     | Definición                                                | Codificación   | Tipo                |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| Esteatosis hepática en ultrasonido abdominal | Presencia de esteatosis hepática en ultrasonido abdominal | 1: Si<br>0: No | Cualitativa Nominal |

### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio, cuestionarios, procedimientos y formularios de consentimiento informado fueron aprobados por los comités de ética e investigación correspondientes de las instituciones participantes: Instituto Mexicano del Seguro Social (12CEI 09 006 14), Instituto Nacional de Salud Pública (13CEI 17 007 36) con estricto apego a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito firmado de todos los participantes antes de la inscripción. El carácter voluntario de la participación quedó registrado en los formularios de consentimiento informado.

## **Recursos humanos, materiales y financieros**

### **Recursos humanos**

- Alumna de doctorado
- Comité tutorial
  - Dr. Edgar Denova Gutiérrez
  - Dra. Patricia Clark Peralta
  - Dra. Nalú Navarro Álvarez
- Asesores
  - Dr. Simón Barquera Cervera
  - Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez
  - Dr. Nahum Méndez Sánchez
  - Dr. Segundo Morán Villota
  - Dra. María Luisa Peralta Pedrero
- Agradecimientos
  - Dr. Rafael Lozano Ascencio
  - Dr. Antonio Olivas Martínez
  - Dra. Christian Razo García

### **Recursos materiales**

- Computadoras con acceso a internet.
- Programas de computo: Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft Power Point.
- Programas de análisis estadístico: Stata 14

### **Recursos financieros**

- CONACYT
  - Se analizaron los resultados de las muestras de la Cohorte de Trabajadores de la Salud, el cual se implementó con financiamiento de la Secretaría de Salud.

## Resultados

- **Parte 1.** Elaboración de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores sanguíneos y puntajes no invasivos para el diagnóstico de MASLD y MASH (Anexo 1).<sup>113</sup>

Esta publicación en la revista *Annals of Hepatology* se resume lo siguiente:

**Introducción y objetivos:** La enfermedad del hígado graso es un importante problema de salud pública. El diagnóstico temprano es fundamental para reducir su tasa de progresión a etapas irreversibles/terminales. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la precisión de las puntuaciones de predicción no invasivas para la enfermedad del hígado graso (EHGNA y EHNA) en adultos.

**Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda en 10 bases de datos, una síntesis cualitativa de 45 estudios y un análisis cuantitativo de las seis puntuaciones más comunes. Se encontraron 23 puntuaciones de riesgo para el diagnóstico de EHGNA y 32 para el diagnóstico de EHNA. Los más utilizados fueron el índice de hígado graso (FLI), el índice de aspartato aminotransferasa (AST) a plaquetas, el índice de fibrosis-4 (FIB-4), el índice AST/alanina aminotransferasa (ALT), el puntaje BARD y el puntaje de fibrosis EHGNA (NFS).

**Resultados:** Los resultados del metaanálisis para FLI: Área bajo la curva (AUC) de 0,76 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,73, 0,80), sensibilidad 0,67 (IC 95 %: 0,62, 0,72) y especificidad 0,78 (IC 95 % 0,74, 0,83). Índice de relación AST/plaquetas: AUC 0,83 (IC 95% 0,80, 0,86), sensibilidad 0,45 (IC 95% 0,29, 0,62) y especificidad de 0,89 (IC 95% 0,83, 0,92). La NFS: AUC de 0,82 (IC 95% 0,78, 0,85), sensibilidad 0,30 (IC 95% 0,27, 0,33) y especificidad 0,96 (IC 95% 0,95,0,96).

**Conclusiones:** El FLI para EHGNA y el índice de relación AST/plaquetas para EHNA fueron las puntuaciones de riesgo con mayor valor pronóstico en los estudios incluidos. Se necesita más investigación para la aplicación de nuevas puntuaciones de riesgo diagnóstico para EHGNA y EHNA.



Contents lists available at ScienceDirect

Annals of Hepatology

journal homepage: [www.elsevier.es/annalsofhepatology](http://www.elsevier.es/annalsofhepatology)

Special Issue on Genomic Medicine in Obesity and Chronic Liver Damage

## Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis



Daniela Contreras<sup>a</sup>, Alejandra González-Rocha<sup>b</sup>, Patricia Clark<sup>a,c</sup>, Simón Barquera<sup>b</sup>,  
Edgar Denova-Gutiérrez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico<sup>b</sup> Nutrition, and Health Research Center, National Institute of Public Health, Cuernavaca, Mexico<sup>c</sup> Clinical Epidemiology Research Unit, Children Hospital of Mexico "Federico Gómez", Mexico City, Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 25 July 2022

Accepted 13 October 2022

Available online 10 November 2022

#### Keywords:

Non-invasive risk scores

Meta-analysis

Systematic review

Fatty liver disease

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Fatty liver disease is an important public health problem. Early diagnosis is critical to lower its rate of progression to irreversible/terminal stages. This study aimed to evaluate the accuracy of non-invasive prediction scores for fatty liver disease (NAFLD and NASH) diagnosis in adults.

**Materials and methods:** A search was conducted in 10 databases, a qualitative synthesis of 45 studies, and quantitative analysis of the six most common scores. There were 23 risk scores found for NAFLD diagnosis and 32 for NASH diagnosis. The most used were Fatty Liver Index (FLI), aspartate aminotransferase (AST) to Platelet Ratio Index, Fibrosis-4 Index (FIB-4), AST/alanine aminotransferase (ALT) ratio, BARD score, and NAFLD fibrosis score (NFS).

**Results:** The results from the meta-analysis for FLI: Area under the curve (AUC) of 0.76 (95% Confidence Interval [CI] 0.73, 0.80), sensitivity 0.67 (CI 95% 0.62, 0.72) and specificity 0.78 (CI 95% 0.74, 0.83). The AST to Platelet Ratio Index: AUC 0.83 (CI 95% 0.80, 0.86), sensitivity 0.45 (95% CI 0.29, 0.62), and specificity of 0.89 (95% CI 0.83, 0.92). The NFS: AUC of 0.82 (CI 95% 0.78, 0.85), sensitivity 0.30 (CI 95% 0.27, 0.33) and specificity 0.96 (CI 95% 0.95, 0.96).

**Conclusions:** The FLI for NAFLD and AST to Platelet Ratio Index for NASH were the risk scores with the highest prognostic value in the included studies. Further research is needed for the application of new diagnostic risk scores for NAFLD and NASH.

© 2022 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

### 1. Introduction

Fatty liver disease (FLD) is defined as the accumulation of liver fat (hepatic steatosis) in >5% of hepatocytes with or without inflammation and fibrosis [1]. The spectrum of FLD has been evolving; for example, NAFLD encompasses two subtypes, simple fatty liver and NASH, both with an absence of a coexisting etiology of chronic liver disease or secondary cause of steatosis, including drug use, significant alcohol consumption (>20g daily in females

or >30 g in males), viral hepatitis, inherited or acquired metabolic states [2–4]. Recently, the term metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) has emerged, which includes hepatic steatosis in combination with one criterion for metabolic dysfunction (i.e., overweight or obesity, type 2 diabetes (T2D) or evidence of metabolic dysregulation) [5]. Metabolic syndrome continues to be one of the strongest risk factors for NAFLD [6]. Patients with NAFLD have a disease progression that could include liver fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [7].

NAFLD is a significant public health problem, as it is prevalent in about a quarter of the world's adult population [2,5]. According to the Global Burden of Disease Study 2019, NAFLD is accountable for 4.36 million Years of Life Lost (95% uncertainty interval [UI]: 3.30, 5.59) and 4.42 million Global Disability-Adjusted Life-Years (95% UI: 3.35, 5.67) [8]. Early diagnosis of individuals with a high risk for developing NAFLD is critical to diminish its rate of progression to irreversible and terminal stages; and to allow effective management of its comorbidities to address its poor health-related quality of life and the economic burden to the patients and their families [9].

**Abbreviations:** NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; FLD, fatty liver disease; MAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; T2D, type 2 diabetes; UI, uncertainty interval; BMI, body mass index; EASL, European association for the study of the liver; EASD, European association for the study of diabetes; EASO, European association for the study of obesity; DTA, diagnostic test accuracy; AUC, area under the curve; MeSH, medical subject headings; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FIB-4, fibrosis 4 index; NFS, NAFLD fibrosis score; APRI, AST-to-platelet ratio index; AAR, AST/ALT ratio; FLI, fatty liver index; Se, sensitivity; Sp, specificity; HSI, hepatic steatosis index; LFS, liver fat score.

\* Corresponding author.

E-mail address: [edgar.denova@insp.mx](mailto:edgar.denova@insp.mx) (E. Denova-Gutiérrez).

<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100873>

1665-2681/© 2022 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Currently, the assessment of NAFLD can either be done by liver histology, imaging techniques, blood biomarkers, or non-invasive prediction scores [4]. Liver histology is the gold standard to diagnose and stage its severity; however, its use has been associated with potential complications and interobserver variability of individual pathological features. In addition, imaging techniques, such as ultrasound or magnetic resonance imaging, are costly and usually unavailable in primary care settings [2,10]. Blood biomarkers or non-invasive prediction scores using biochemical and clinical parameters offer a cost-effective approach for NAFLD or NASH diagnosis [10]. Also, the uneven distribution of steatosis, inflammation, or fibrosis throughout the liver indicates that scoring systems could accurately reflect the risk for liver disease; highlighting the need to evaluate their efficacy in the affected population [11]. Previous studies described well known predictive scores; for example: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS) developed in a cohort of patients with NAFLD and could be used to predict the presence of advanced fibrosis [10], and the Fatty Liver index (FLI) to detect the presence of steatosis. The European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) recommend the use of non-invasive scores whenever imaging tools are not available or feasible [12]. Nevertheless, new models have been introduced and the validation of other models has progressed.

Therefore, the purpose of this paper is to identify and evaluate the diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores, for the diagnosis of NAFLD or NASH in adults, compared to image studies or liver biopsy, by performing a systematic review and meta-analysis.

## 2. Methods

The present study was performed following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy (DTA) methodology [13] and Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy (PRISMA-DTA) statement [14]. PROSPERO:CRD42021254842 ([https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display\\_record.php?ID=CRD42021254842](https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?ID=CRD42021254842)).

### 2.1. Inclusion criteria

#### 2.1.1. Types of studies and participants

Cohort and cross-sectional studies published between January 2010 and January 2022 were included. A range of 11 years was established considering previous reviews to provide new evidence. The population included were apparently healthy adults (>18 years) and adults diagnosed with NAFLD, without any prior diagnosis of any other acute or chronic disease or intervention.

#### 2.1.2. Risk scores

Studies with risk scores suggested by previous guidelines [12] as FLI and NFS, were included. Also, every study that reported the development or the validation of a non-invasive risk score for NAFLD or NASH. Risk scores may consist of one or more variables; all of those developed or analyzed in each article were included.

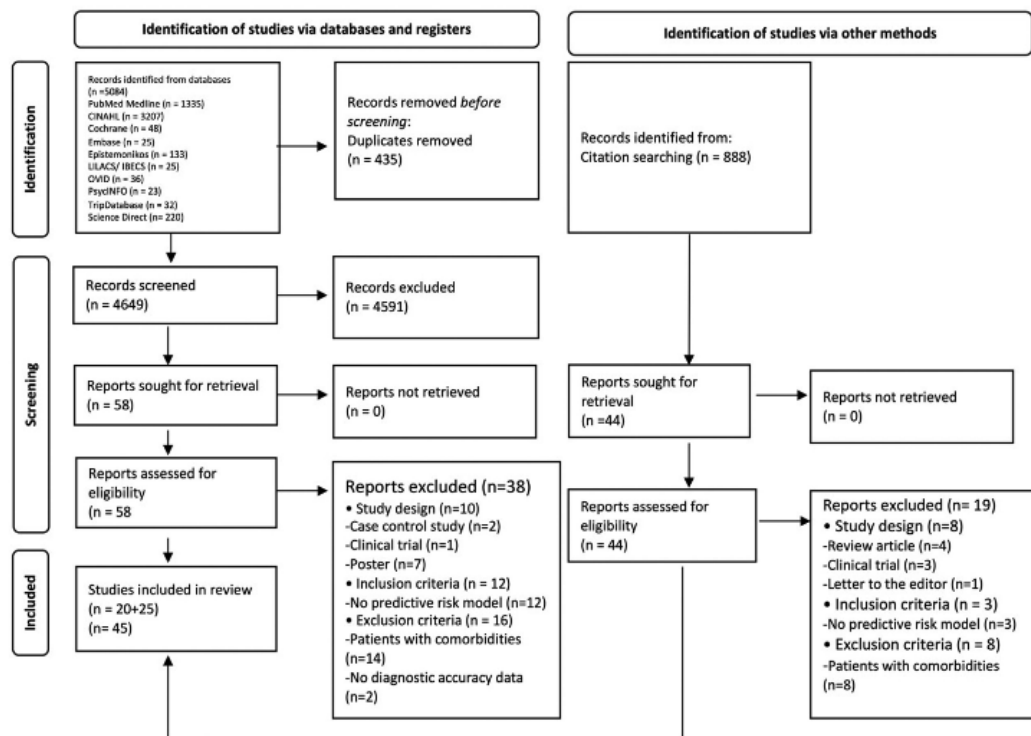


Fig. 1. Flow diagram of the identification, screening and studies selection.

**Table 1**  
Analysis of sensitivity, specificity, statistic-c or AUC of models.

| Author & Year                                          | Model Name                                                       |                 | AUC (95% CI)     | Sensitivity | Specificity |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-------------|-------------|
| Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) <sup>†</sup> |                                                                  |                 |                  |             |             |
| Lee et al., 2010 [22]                                  | Hepatic Steatosis Index                                          |                 | 0.82 (0.81-0.83) | 0.45        | 0.93        |
| Park et al., 2011 [23]                                 | Index System for NAFLD                                           |                 | 0.80 (0.75-0.84) | 0.72        | 0.76        |
| Miyake et al., 2012 [26]                               | NAFLD Index                                                      | Males           | 0.87 (0.86-0.89) | 0.78        | 0.81        |
|                                                        |                                                                  | Females         | 0.87 (0.86-0.88) | 0.84        | 0.76        |
| Koehler et al., 2013 [29]                              | Fatty Liver Index                                                |                 | 0.81 (0.80-0.83) | 0.60        | 0.82        |
|                                                        | Lipid Accumulation Product                                       |                 | 0.79 (0.77-0.80) | (NA)        | (NA)        |
| Cheung et al., 2014 [30]                               | Fatty Liver Index                                                |                 | 0.76 (0.74-0.77) | 0.68        | 0.74        |
|                                                        | Hepatic Steatosis Index                                          |                 | 0.73 (0.71-0.75) | 0.66        | 0.69        |
|                                                        | Lipid Accumulation Product                                       |                 | 0.74 (0.72-0.76) | (NA)        | (NA)        |
|                                                        | Liver Fat Score                                                  |                 | 0.77 (0.75-0.79) | 0.26        | 0.96        |
| Lee et al., 2014 [31]                                  | Comprehensive model                                              | Males           | 0.85 (NA)        | 0.67        | 0.85        |
|                                                        |                                                                  | Females         | 0.89 (NA)        | 0.71        | 0.88        |
| Otgonsuren et al., 2014 [32]                           | New Non-Invasive Model (ION)                                     |                 | 0.77 (0.75-0.79) | 0.60        | 0.82        |
|                                                        | Fatty Liver Index                                                |                 | 0.74 (0.72-0.76) | (NA)        | 0.80        |
| Lesmana et al., 2015 [33]                              | NAFLD Scoring System                                             |                 | 0.83 (0.81-0.86) | 0.76        | 0.70        |
| Ruhl et al., 2015 [35]                                 | Fatty Liver Index                                                |                 | 0.78 (0.74-0.81) | 0.69        | 0.77        |
|                                                        | US Fatty Liver Index                                             |                 | 0.80 (0.77-0.83) | 0.62        | 0.88        |
| Wang et al., 2015 [36]                                 | Zhejiang University Index, ZJU Index                             |                 | 0.83 (0.82-0.84) | 0.42        | 0.93        |
| Yang et al., 2015 [34]                                 | Fatty Liver Index                                                | Males           | 0.83 (0.82-0.83) | 0.63        | 0.80        |
|                                                        |                                                                  | Females         |                  | 0.62        | 0.86        |
| De Ledinghen et al., 2016 [37]                         | Fatty Liver Index                                                |                 | 0.66 (0.59-0.74) | (NA)        | (NA)        |
| Xia et al., 2016 [38]                                  | Chinese NAFLD Score                                              |                 | 0.74 (0.69-0.80) | 0.79        | 0.62        |
| Lin et al., 2017 [39]                                  | Model to Predict Onset of NAFLD in Elderly Adults                |                 | 0.68 (0.62-0.71) | 0.40        | 0.86        |
| Zhang Q. et al., 2017 [40]                             | NAFLD Risk Prediction Scoring Model                              |                 | 0.82 (0.78-0.85) | 0.77        | 0.75        |
| Zhang S. et al., 2017 [41]                             | Triglyceride glucose-body mass index                             |                 | 0.84 (0.82-0.85) | (NA)        | (NA)        |
| Zhou et al., 2017 [42]                                 | NAFL Risk Score                                                  | Males           | 0.74 (0.73-0.75) | (NA)        | (NA)        |
|                                                        |                                                                  | Females         | 0.82 (0.81-0.84) | (NA)        | (NA)        |
| Feng et al., 2019 [43]                                 | New Diagnostic formula of CAP (controlled attenuation parameter) |                 | 0.93 (NA)        | 0.88        | 0.90        |
| Abd et al., 2020 [24]                                  | NAFLD Screening Tool                                             |                 | 0.81 (0.75-0.87) | 0.87        | 0.62        |
| Cai et al., 2020 [25]                                  | NAFLD Prediction Model                                           |                 | 0.86 (0.84-0.88) | (NA)        | (NA)        |
| Pan et al., 2020 [27]                                  | Nomogram model for predicting the risk of NAFLD                  |                 | 0.84 (0.82-0.87) | 0.55        | 0.89        |
| Perazzo et al., 2020 [28]                              | Steato-ELSA                                                      |                 | 0.83 (0.81-0.85) | 0.84        | 0.69        |
|                                                        | Fatty Liver Index                                                |                 | 0.82 (0.80-0.84) | 0.77        | 0.74        |
|                                                        | Hepatic Steatosis Index                                          |                 | 0.80 (0.78-0.82) | 0.94        | 0.45        |
|                                                        | NAFLD-Liver Fat Score                                            |                 | 0.77 (0.75-0.79) | 0.79        | 0.67        |
| Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)                   |                                                                  |                 |                  |             |             |
| Author & Year                                          | Model Name                                                       | Measurement     | AUC (95% CI)     | Sensitivity | Specificity |
| Cales et al., 2010 [44]                                | NASH-CRN                                                         | Fibrosis        | 0.87 (NA)        | (NA)        | (NA)        |
|                                                        | Metavir F>2                                                      | Fibrosis        | 0.94 (NA)        | (NA)        | (NA)        |
| McPherson et al., 2010 [45]                            | AST/ALT ratio                                                    | Fibrosis        | 0.83 (0.74-0.91) | 0.74        | 0.78        |
|                                                        | APRI                                                             | Fibrosis        | 0.67 (0.54-0.80) | 0.27        | 0.89        |
|                                                        | BARD Score                                                       | Fibrosis        | 0.77 (0.68-0.87) | 0.89        | 0.44        |
|                                                        | FIB-4                                                            | Fibrosis        | 0.86 (0.78-0.94) | 0.26        | 0.98        |
|                                                        | NAFLD Fibrosis Score                                             | Fibrosis        | 0.81 (0.71-0.91) | 0.33        | 0.98        |
| Raszeja et al., 2010 [56]                              | BARD Score                                                       | Fibrosis        | 0.82 (NA)        | 0.87        | 0.73        |
| Adams et al., 2011 [60]                                | APRI                                                             | Fibrosis        | 0.79 (0.71-0.86) | 0.72        | 0.77        |
|                                                        | BARD Score                                                       | Fibrosis        | 0.70 (0.62-0.78) | 0.60        | 0.72        |
|                                                        | Hepascore                                                        | Fibrosis        | 0.81 (0.73-0.90) | 0.76        | 0.84        |
|                                                        | Fibrotest                                                        | Fibrosis        | 0.80 (0.73-0.88) | 0.61        | 0.90        |
|                                                        | FIB-4                                                            | Fibrosis        | 0.86 (0.80-0.92) | 0.74        | 0.87        |
| Kruger et al., 2011 [61]                               | APRI                                                             | Fibrosis        | 0.85 (NA)        | 0.75        | 0.86        |
|                                                        | AST/ALT ratio                                                    | Fibrosis        | 0.61 (NA)        | 0.58        | 0.62        |
|                                                        | NASH fibrosis score                                              | Fibrosis        | 0.77 (NA)        | 0.76        | 0.69        |
| Sumida et al., 2011 [62]                               | NAFIC Score                                                      | Fibrosis        | 0.80 (NA)        | 0.84        | 0.82        |
|                                                        | NAFLD fibrosis score                                             | Fibrosis        | 0.69 (NA)        | 0.33        | 0.95        |
| Younossi et al., 2011 [63]                             | Model for NASH                                                   | Steatohepatitis | 0.81 (0.70-0.89) | (NA)        | (NA)        |
|                                                        | Model for NASH-Related Fibrosis                                  | Fibrosis        | 0.80 (0.68-0.88) | (NA)        | (NA)        |
|                                                        | Model for NASH-Related Advanced Fibrosis                         | Fibrosis        | 0.81 (0.70-0.89) | NA          | (NA)        |
| Sumida et al., 2012 [64]                               | FIB-4                                                            | Fibrosis        | 0.87 (NA)        | 0.48        | 0.95        |
|                                                        | AST/ALT ratio                                                    | Fibrosis        | 0.79 (NA)        | 0.66        | 0.76        |
|                                                        | APRI                                                             | Fibrosis        | 0.82 (NA)        | 0.67        | 0.81        |
|                                                        | Age-platelet index                                               | Fibrosis        | 0.81 (NA)        | 0.66        | 0.78        |
|                                                        | NAFLD Fibrosis Score                                             | Fibrosis        | 0.86 (NA)        | 0.33        | 0.96        |
|                                                        | BARD Score                                                       | Fibrosis        | 0.77 (NA)        | 0.80        | 0.65        |
|                                                        | N (Nippon) score                                                 | Fibrosis        | 0.72 (NA)        | 0.80        | 0.58        |
| Cao et al., 2013 [65]                                  | Non-invasive scoring system                                      | Steatohepatitis | 0.92 (0.87-0.97) | 0.89        | 0.86        |
| Demir et al., 2013 [66]                                | NIKEI                                                            | Fibrosis        | 0.97 (0.94-1.00) | 0.67        | 0.96        |
|                                                        | FIB-4                                                            | Fibrosis        | 0.93 (0.87-0.99) | (NA)        | (NA)        |
|                                                        | AST/ALT Ratio                                                    | Fibrosis        | 0.81 (0.72-0.90) | 0.64        | 0.84        |
|                                                        | NAFLD Fibrosis Score                                             | Fibrosis        | 0.96 (0.92-0.99) | 0.19        | 1.00        |
|                                                        | BARD Score                                                       | Fibrosis        | 0.67 (0.55-0.78) | 0.67        | 0.54        |
| Alkhoury et al., 2014 [46]                             | OxNASH Score                                                     | Fibrosis        | 0.67 (0.58-0.77) | 0.75        | 0.61        |
| Cui et al., 2015 [47]                                  | AST/ALT Ratio                                                    | Fibrosis        | 0.83 (0.73-0.92) | 0.87        | 0.61        |
|                                                        | APRI                                                             | Fibrosis        | 0.81 (0.70-0.91) | 0.25        | 0.96        |
|                                                        | BARD Score                                                       | Fibrosis        | 0.82 (0.72-0.91) | 0.87        | 0.64        |
|                                                        | FIB-4                                                            | Fibrosis        | 0.86 (0.78-0.95) | 0.84        | 0.72        |
|                                                        | NAFLD Fibrosis Score                                             | Fibrosis        | 0.82 (0.70-0.93) | 0.21        | 0.96        |
|                                                        | Bonacini Cirrhosis Discriminant Score                            | Fibrosis        | 0.83 (0.73-0.93) | 0.05        | 1.00        |
|                                                        | Lok Index                                                        | Fibrosis        | 0.84 (0.73-0.94) | 0.27        | 0.96        |
|                                                        | NASH CRN Model                                                   | Fibrosis        | 0.80 (0.68-0.92) | (NA)        | (NA)        |

(continued)

Table 1 (Continued)

| Author & Year              | Model Name                 |                 | AUC (95% CI)                  | Sensitivity | Specificity |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------|-------------|
| McPherson et al, 2015 [48] | FIB-4                      | Fibrosis        | 0.72 (0.62–0.82)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score       | Fibrosis        | 0.83 (0.74–0.92)              | 0.28        | 0.98        |
| Boursier et al., 2016 [49] | APRI                       | Fibrosis        | 0.75 (NA)                     | 0.61        | 0.76        |
|                            | BARD Score                 | Fibrosis        | 0.70 (NA)                     | 0.79        | 0.51        |
|                            | FIB-4                      | Fibrosis        | 0.78 (NA)                     | 0.76        | 0.67        |
|                            | FibroMeter NAFLD           | Fibrosis        | 0.76 (NA)                     | 0.80        | 0.62        |
|                            | FibroMeter V2G             | Fibrosis        | 0.82 (NA)                     | 0.77        | 0.72        |
|                            | Fibrotest                  | Fibrosis        | 0.74 (NA)                     | 0.81        | 0.57        |
|                            | Hepascore                  | Fibrosis        | 0.78 (NA)                     | 0.67        | 0.76        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score (NFS) | Fibrosis        | 0.73 (NA)                     | 0.77        | 0.60        |
| Loong et al., 2017 [50]    | FM VCTE                    | Fibrosis        | 0.90 (NA)                     | 0.18        | 0.99        |
|                            | FibroMeter NAFLD           | Fibrosis        | 0.77 (NA)                     | 0.21        | 0.97        |
|                            | APRI                       | Fibrosis        | 0.72 (NA)                     | (NA)        | (NA)        |
|                            | FIB-4                      | Fibrosis        | 0.70 (NA)                     | (NA)        | (NA)        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score (NFS) | Fibrosis        | 0.65 (NA)                     | (NA)        | (NA)        |
|                            | BARD Score                 | Fibrosis        | 0.61 (NA)                     | (NA)        | (NA)        |
|                            | AST/ALT ratio              | Fibrosis        | 0.56 (NA)                     | (NA)        | (NA)        |
| Tada et al., 2018 [51]     | FIC-22                     | Steatohepatitis | 0.82 (0.75–0.89)              | 0.89        | 0.63        |
|                            | FIB-4                      | Steatohepatitis | 0.76 (0.68–0.84)              | (NA)        | (NA)        |
| Tasneem et al., 2018 [52]  | GULAB Score                | Steatohepatitis | 0.76 (NA)                     | 0.82        | 0.56        |
| Chuah et al., 2019 [53]    | MACK-3                     | Steatohepatitis | 0.81 (0.74–0.87)              | 0.84        | 0.81        |
|                            | Cytokeratin 18             | Steatohepatitis | 0.72 (0.65–0.80)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | BARD Score                 | Steatohepatitis | 0.63 (0.55–0.72)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score       | Steatohepatitis | 0.70 (0.63–0.78)              | (NA)        | (NA)        |
| Siddiqui et al, 2019 [54]  | FIB-4                      | Steatohepatitis | 0.72 (0.65–0.79)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | FIB-4                      | Fibrosis        | 0.80 (0.78–0.82) <sup>b</sup> | 0.28        | 0.97        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score       | Fibrosis        | 0.78 (0.76–0.80) <sup>b</sup> | 0.30        | 0.95        |
|                            | APRI                       | Fibrosis        | 0.76 (0.74–0.79) <sup>b</sup> | 0.40        | 0.90        |
|                            | AST/ALT ratio              | Fibrosis        | 0.68 (0.66–0.71) <sup>b</sup> | 0.26        | 0.90        |
| Zhou et al., 2019 [55]     | Novel Nomogram             | Fibrosis        | 0.83 (0.76–0.90)              | 0.69        | 0.82        |
|                            | APRI                       | Fibrosis        | 0.67 (0.56–0.78)              | 0.62        | 0.68        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score       | Fibrosis        | 0.60 (0.48–0.72)              | 0.76        | 0.46        |
|                            | FIB-4                      | Fibrosis        | 0.62 (0.51–0.74)              | 0.66        | 0.58        |
|                            | BARD Score                 | Fibrosis        | 0.58 (0.46–0.70)              | 0.31        | 0.84        |
| Gao et al., 2020 [57]      | Novel diagnostic algorithm | Fibrosis        | 0.81 (0.74–0.87)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | MACK-3                     | Fibrosis        | 0.75 (0.68–0.82)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | FIB-4                      | Fibrosis        | 0.70 (0.62–0.76)              | (NA)        | (NA)        |
|                            | NAFLD Fibrosis Score       | Fibrosis        | 0.63 (0.55–0.70)              | (NA)        | (NA)        |
| Ogawa et al., 2020 [58]    | AAT-A3F                    | Steatohepatitis | 0.70 (NA)                     | 0.79        | 0.58        |
|                            | APRI                       | Steatohepatitis | 0.65 (NA)                     | 0.51        | 0.81        |
|                            | Cytokeratin 18             | Steatohepatitis | 0.67 (NA)                     | 0.49        | 0.86        |
|                            | FIB-4                      | Steatohepatitis | 0.62 (NA)                     | 0.64        | 0.67        |
|                            | M2BPGI                     | Steatohepatitis | 0.67 (NA)                     | 0.55        | 0.80        |
| Zheng et al., 2020 [59]    | G-NASH model               | Steatohepatitis | 0.85 (0.76–0.93)              | 0.82        | 0.81        |

AST/ALT ratio, aspartate aminotransferase (AST)/alanine transaminase (ALT) ratio; AAT-A3F, Tri-antennary trisialylated mono-fucosylated glycan of alpha-1 anti-trypsin; APRI, AST to Platelet Ratio Index; AUC, area under the curve; CRN, Clinical research network; FIB-4, Fibrosis 4 Score; M2BPGI, Mac-2 binding protein glycosylation isomer; NA, not available; NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; T2D, type 2 diabetes; VCTE, Vibration-controlled transient elastography.

<sup>a</sup> Objective of diagnosis: Steatosis.

<sup>b</sup> c-statistic.

### 2.1.3. Reference standard

Studies reporting abdominal ultrasound and/or liver biopsy to diagnose NAFLD or NASH were included.

### 2.1.4. Types of outcomes

Studies that include the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) or C-Statistic, sensitivity (Se) and specificity (Sp) were included.

### 2.2. Exclusion criteria

Studies in which the participants had a known coexisting chronic condition, such as liver disease or cirrhosis, without enough data about diagnostic accuracy estimates and letters, posters, reviews, commentaries, predictive scores for mortality and machine learning were also excluded.

### 2.3. Electronic search

The search was conducted in 10 databases: Pubmed/Medline, CINAHL, Cochrane central library, Embase, Epistemonikos, LILACS/IBECs, OVID, PsycINFO, TripDatabase, and ScienceDirect on October 2021 and updated on January 2022, with a search strategy previously designed, and adjusted per database using MeSH terms and others determined by consensus between the authors (Supplementary Table 1).

### 2.3.1. Other sources

The reference list of previous reviews and of the included studies were screened to identify additional studies.

### 2.4. Data collection and analysis

#### 2.4.1. Selection of studies

All the duplicated studies were removed. Titles, abstracts, and full text studies were independently screened by duplicate (AGR/DC). A third reviewer (ED-G) was reached for disagreement (Fig. 1).

#### 2.4.2. Data extraction

Data were extracted and organized by the characteristics of the risk scores. The data set included country, population, mean age, score and reference tests features, accuracy values, and study design.

#### 2.4.3. Assessment of methodological quality

Two reviewers (AGR/DC) independently assessed the methodological quality using the QUADAS-2 tool [15] with RevMan 5.4 [16]. The QUADAS-2 tool analyzes four domains in terms of their risk of bias: (1) Patient Selection, (2) Index test, (3) Reference Standard, and (4) Flow and timing. Regarding applicability concerns, it evaluates three domains: (1) Patient selection, (2) Index test, and (3) Reference Standard. Each potential bias and concern were graded as high, low or unclear risk.

## 2.5. Statistical analysis and data synthesis

The meta-analysis included scores validated in four or more populations and provided complete data for sensitivity, specificity, and AUC with their respective 95% confidence intervals (95% CI), also identified with similar cut-off points for the outcomes and similar diagnostic objective. The cut-off values used for the classification and data synthesis for advanced fibrosis were aspartate aminotransferase (AST) to Platelet Ratio Index (APRI)  $\geq 1$ , AST/ALT ratio (AAR)  $\geq 0.8$ , NAFLD Fibrosis Score (NFS)  $\geq 0.676$ , BARD score  $\geq 2$ , and Fibrosis-4 Index (FIB-4)  $\geq 3.25$  [17]. Studies with high applicability concerns or risk of bias were not included in the meta-analysis. Then, the two-by-two table to identify the True Positive (TP), True Negative (TN), False Positive (FP) and False Negative (FN), was calculated using the formula proposed by Kim et al. [18], where P was defined as the number of patients, and S as the number of all subjects (TP = Se \* P, TN = Sp \* (S-P), FP = (S-P)-TN, FN = P-TP). The sensitivity, specificity, and AUC summary were carried out by bivariate mixed-effects binary regression modeling framework. The publication bias was evaluated by a funnel plot asymmetry, and a linear regression of log odds ratios on the inverse root of effective sample sizes was performed.

All the analyses were carried out with Stata 17.0 and the forest plots with RevMan 5.4.

### 2.5.1. Certainty of the evidence

The certainty of the evidence from the meta-analysis was performed according to the guidelines of the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working group [19]. For the imprecision domain, it was classified using the standards published by Okeh and Okoro [20] to identify the relationship between AUC and diagnostic accuracy. Heterogeneity was calculated with Galbraith (radial) plots of standardized logit transformed proportion. The GRADE system classifies the evidence into four categories, from high to very low. All the analyses were carried out with the online software GRADEpro GDT Version 3.67 [21].

## 3. Results

### 3.1. Search results

A total of 5,972 studies were identified: 5,084 from databases and 888 from citation searching. After removing duplicates, 4,649 titles and abstracts were screened. Then, 4,591 studies were eliminated, 102 studies were analyzed in full-text, and 57 excluded. Finally, 45 studies were included [22–66]; 22 studies that evaluated diagnostic risk scores for NAFLD [22–43] and 23 that evaluated NASH [44–66]. Of those, 55 different diagnostic risk scores were extracted; their main characteristics are summarized in Supplementary Table 2.

### 3.2. Target population

The data included participants from 19 countries (China [25,27,36,39–43,56,57,59,65], the United States [32,35,46,45,54,63], and Japan [26,51,58,62,64]). Participants in the included studies had a mean age of 49 years which ranged from 35 to 76 years. For NAFLD, 19 of the studies included enrolled individuals who apparently were healthy [20–31,33–36,38–42], and three studies included patients with a previous NAFLD diagnosis [32,37,43]. Of the included studies for NAFLD diagnosis, 18 used as reference standard abdominal ultrasounds [22–31,33–36,38–42], four used liver biopsy [32,36,37,43], and for NASH diagnosis, all the studies included liver biopsy.

### 3.3. Risk scores for non-alcoholic fatty liver disease prediction

In the 22 studies for NAFLD diagnosis [22–43], 23 different risk scores were found (Supplementary Table 2). The most common were

**Table 2**

Summary of the meta-analysis and certainty of the evidence.

| Outcome                                                                                                     | Number of studies (Number of patients) | GRADE classification  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| FLI test to screen NAFLD in healthy population<br>Se: 0.67 (95% CI 0.61, 0.72) Sp: 0.77 (95% CI 0.69, 0.83) |                                        |                       |
| True positives                                                                                              | 6 studies                              | ⊕⊕⊕○                  |
| False negatives                                                                                             | 22146 patients                         | Moderate              |
| True negatives                                                                                              | 6 studies                              | ⊕⊕⊕○                  |
| False positives                                                                                             | 29278 patients                         | Moderate              |
| AST/ALT ratio test to screen NASH<br>Se: 0.63 (95% CI 0.44, 0.79) Sp: 0.77 (95% CI 0.68, 0.84)              |                                        |                       |
| True positives                                                                                              | 6 studies                              | ⊕⊕○○ <sup>a,b,c</sup> |
| False negatives                                                                                             | 688 patients                           | Low                   |
| True negatives                                                                                              | 6 studies                              | ⊕⊕○○ <sup>a,b,c</sup> |
| False positives                                                                                             | 2416 patients                          | Low                   |
| APRI test to screen NASH<br>Se: 0.45 (95% CI 0.29, 0.62) Sp: 0.89 (95% CI 0.83, 0.92)                       |                                        |                       |
| True positives                                                                                              | 5 studies                              | ⊕⊕○○ <sup>b,c</sup>   |
| False negatives                                                                                             | 665 patients                           | Low                   |
| True negatives                                                                                              | 5 studies                              | ⊕⊕⊕○                  |
| False positives                                                                                             | 2172 patients                          | Moderate              |
| BARD score to screen NASH<br>Se: 0.72 (95% CI 0.58, 0.83) Sp: 0.65 (95% CI 0.55, 0.75)                      |                                        |                       |
| True positives                                                                                              | 7 studies                              | ⊕⊕⊕○                  |
| False negatives                                                                                             | 952 patients                           | Moderate              |
| True negatives                                                                                              | 7 studies                              | ⊕⊕⊕○                  |
| False positives                                                                                             | 2736 patients                          | Moderate              |
| FIB-4 score to screen NASH<br>Se: 0.57 (95% CI 0.39, 0.74) Sp: 0.89 (95% CI 0.77, 0.95)                     |                                        |                       |
| True positives                                                                                              | 6 studies                              | ⊕⊕○○ <sup>b,c</sup>   |
| False negatives                                                                                             | 927 patients                           | Low                   |
| True negatives                                                                                              | 6 studies                              | ⊕⊕⊕○                  |
| False positives                                                                                             | 2630 patients                          | Moderate              |
| NFS score to screen NASH<br>Se: 0.30 (95% CI 0.27, 0.33) Sp: 0.96 (95% CI 0.95, 0.96)                       |                                        |                       |
| True positives                                                                                              | 7 studies                              | ⊕○○○ <sup>a,b</sup>   |
| False negatives                                                                                             | 795 patients                           | Very low              |
| True negatives                                                                                              | 7 studies                              | ⊕⊕⊕⊕                  |
| False positives                                                                                             | 2749 patients                          | High                  |

APRI, AST to platelet ratio index; AST/ALT ratio, aspartate aminotransferase (AST)/alanine transaminase (ALT) ratio; FLI, fatty liver index; FIB-4, fibrosis 4 score; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; NFS, NAFLD fibrosis score; Se, sensitivity; Sp, specificity.

<sup>a</sup> Downgraded because very serious imprecision presented.

<sup>b</sup> Downgraded because serious inconsistency.

<sup>c</sup> Downgraded because serious imprecision presented.

Fatty Liver Index (FLI) [28–30,32,34,35,37] and Hepatic Steatosis Index (HSI) [22,28,40]. The most common variables were body mass index (BMI) found in 17, triglycerides in 15, ALT in 14; and AST and fasting glucose in eight.

The AUCs ranged from 0.66 to 0.93. The highest AUC was for the New Diagnostic formula of controlled attenuation parameter by Feng et al. [43] and the lowest by de Lédinghen et al. [37]. The risk score with the highest sensitivity was HSI by Perazzo et al. [28], with 0.94 and a specificity of 0.45. The highest specificity was Liver Fat Score (LFS) by Cheung et al. [30], with 0.96 and a sensitivity of 0.26 (Table 1).

### 3.4. Risk scores for non-alcoholic steatohepatitis prediction

In the 23 studies for NASH diagnosis, there were 32 different risk scores found. The most common were FIB-4 [45,47–51,53–55,57,58,60,64,66] NFS [45,44–50,53–55,57,61,62,64,66], BARD score

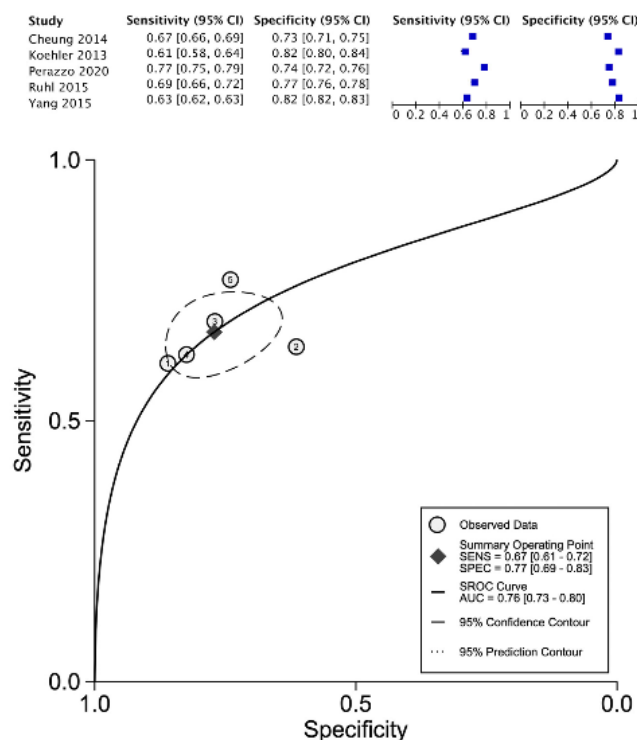


Fig. 2. Meta-analysis of NAFLD using predictive FLI model validated in healthy population.

[45,47,49,50,53,55,56,60,65,66], and APRI [45,47,49,50,54,55,58,60,61,64]. The most common variables were AST in 21, ALT in 17, fasting glucose in 14, and age in 11 risk scores (Supplementary Table 2). For the score outcomes, a range of AUC was observed from 0.56 to 0.97. The highest AUC was NIKEL by Demir et al. [66], and the lowest AST/ALT ratio by Loong et al. [50]. The highest sensitivity was identified for the FIC-22 model by Tada et al. [51], with 0.89 and a specificity of 0.62. The risk score with the highest specificity was NFS by Demir et al. [66], with a specificity of 1.00 and a sensitivity of 0.19 (Table 1). For the diagnostic objective, 16 risk scores were developed for steatohepatitis and 71 for fibrosis.

### 3.5. Risk of bias and applicability concerns

The graph and summary of the risk of bias are presented in the Supplementary Fig. 1.

#### 3.5.1. Risk of bias and applicability concerns for non-alcoholic fatty liver disease

Two studies had a high risk for “patient selection” bias. These studies did not state whether the authors used a consecutive or random sample of the enrolled patients; also, case-control design within the cohorts was not avoided [21,41]. One study had a high risk for “reference standard” bias since it did not provide a precise NAFLD diagnosis [21]. Two studies had a high risk for “flow and timing” bias since they did not indicate an appropriate timing between the index and the reference test and because not all patients were included in the analysis [38,43]. However, high applicability concerns were not found.

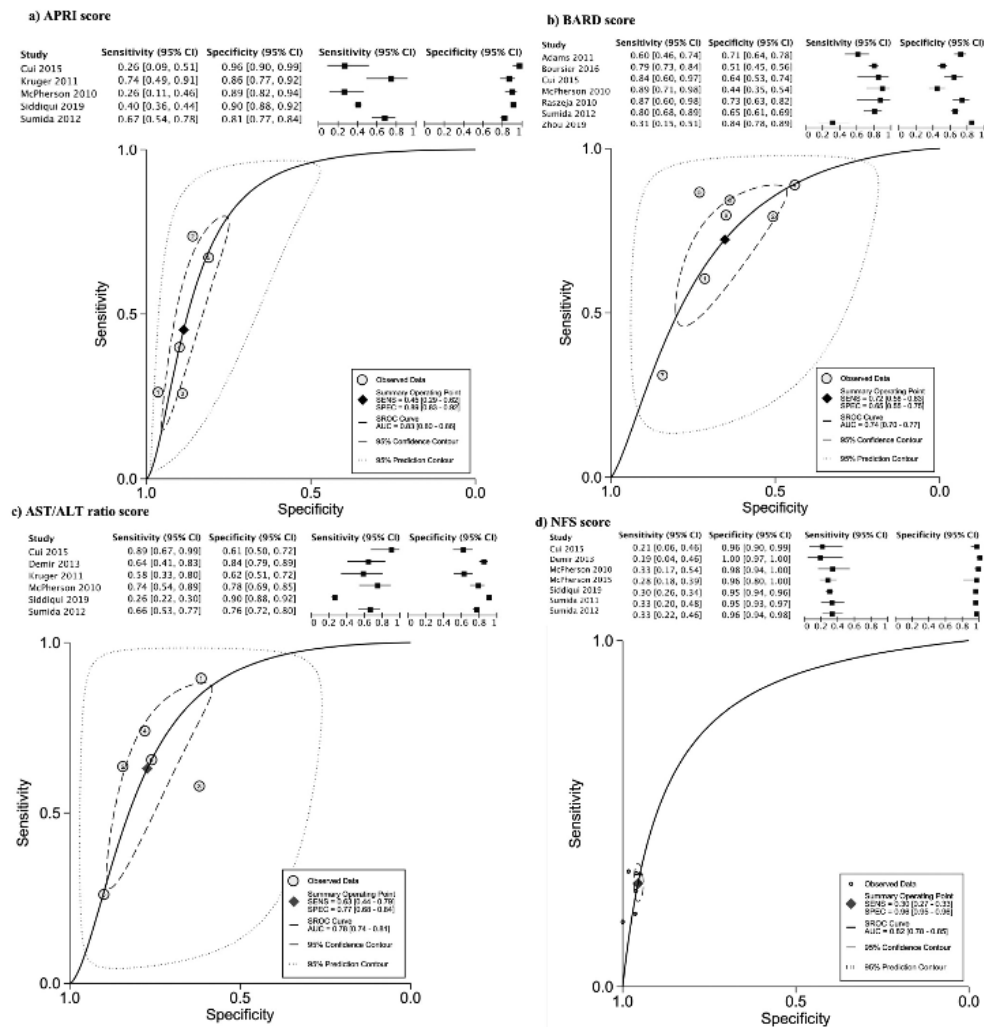
#### 3.5.2. Risk of bias and applicability concerns for non-alcoholic steatohepatitis

Three studies had a high risk of “patient selection” bias and high concern for applicability since cohorts associated with clinical trials were used [43,53,54]. Two studies were found with high-risk of “index test” bias; one did not define NASH [62], and another did not specify if the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard, this is also a high applicability concern [48]. In addition, two studies had a high risk for “reference test” bias and a high concern of applicability since they did not provide a NASH classification [56,63]. Finally, three studies had a high risk for “flow and timing” bias since it was unclear if there was an appropriate time interval between the index test and reference standard. Also, not all the participants were included in the analysis [51,57,66].

### 3.6. Meta-analysis and certainty of the evidence

Six risk scores met the criteria to be included; FLI [28–30,34,35] for the analysis of the diagnosis of NAFLD and AST/ALT [45,47,54,61,64,66], FIB-4 [45,47,49,54,61,64], NFS [44,47,48,54,62,64,66], APRI [45,47,54,61,64], and BARD [45,47,49,55,56,60,64] score for NASH. The details are presented in Table 2.

The data for FLI was analyzed in five studies which provided a summary point AUC of 0.76 (95% CI: 0.73, 0.80) with a sensitivity of 0.67 (95% CI: 0.62, 0.72) and low certainty; a specificity of 0.78 (95% CI: 0.74, 0.83) and moderate certainty, this risk score was validated in a total of 49,468 subjects (Fig. 2). The data for APRI was obtained



**Fig. 3.** Forest plots and graphs for the meta-analysis of five predictive models for non-alcoholic steatohepatitis (NASH), classified for advance fibrosis: (a) AST to platelet ratio index (APRI); (b) BARD score; (c) aspartate aminotransferase (AST)/alanine transaminase (ALT) ratio; (d) NAFLD Fibrosis score (NFS).

from five studies with a summary point AUC of 0.83 (95% CI: 0.80, 0.86), a sensitivity of 0.45 (95% CI: 0.29, 0.62) with low certainty, and specificity of 0.89 (95% CI: 0.83, 0.92) with moderate certainty, in a total of 2,837 subjects (Fig. 3a). The BARD score was analyzed in seven studies with a total of 1,964 subjects with a summary point AUC of 0.74 (95% CI: 0.70, 0.77), sensitivity of 0.72 (95% CI: 0.58, 0.83), and specificity of 0.65 (95% CI: 0.55, 0.75) both with moderate certainty (Fig. 3b). The analysis conducted for AST/ALT ratio in six studies with a total of 3,104 subjects had a summary point AUC of 0.78 (95% CI: 0.74, 0.81) with a sensitivity of 0.63 (95% CI: 0.44, 0.79) and moderate certainty, also, specificity of 0.77 (95% CI: 0.68, 0.84) and low certainty (Fig. 3c). The NFS presented a summary point AUC of 0.82 (95% CI: 0.78, 0.85) in seven studies with a sensitivity of 0.30 (95% CI: 0.27, 0.33) in 795 patients and low certainty, and specificity

of 0.96 (95% CI: 0.95, 0.96) in 2,749 patients with high certainty (Fig. 3d). The FIB-4 meta-analysis of six studies for the risk of fibrosis, with a total of 3,557 subjects, reported a summary point AUC of 0.81 (95% CI: 0.77, 0.84), sensitivity of 0.57 (95% CI: 0.39, 0.74) classified as low certainty because of reduced discriminatory performance and high inconsistency, and specificity of 0.89 (95% CI: 0.77, 0.95) with moderate certainty (Fig. 4).

### 3.7. Publication bias

There was no publication bias identified in the meta-analysis, with exception of the AST/ALT analysis that suggested a small publication bias (Supplementary Fig. 2).

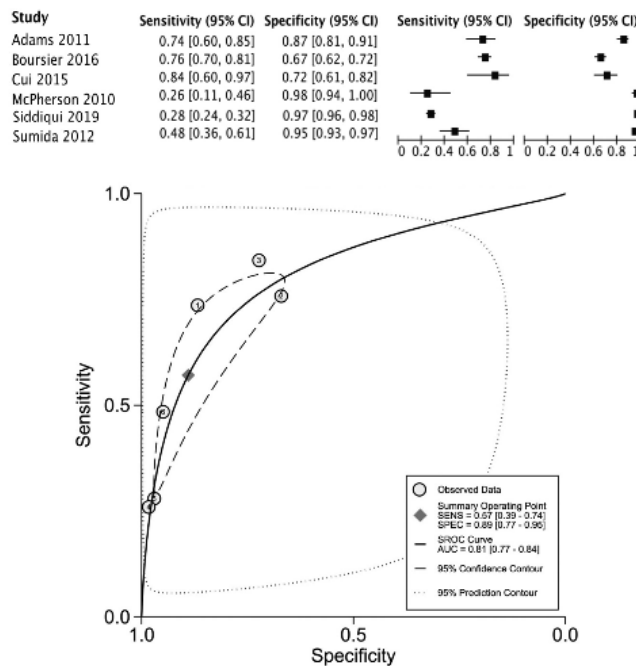


Fig. 4. Forest plot and graph for the meta-analysis of FIB-4 score.

#### 4. Discussion

This study performed a comprehensive search strategy to minimize selection bias. It reviewed a total of 45 publications, from January 2010 to January 2022, in 19 countries, and assessed the spectrum of FLD using non-invasive risk scores; 23 scores for NAFLD diagnosis and 32 scores for NASH diagnosis were summarized. The most commonly risk scores identified were FLI [28–30,32,34,35,37] for NAFLD, and FIB-4 [45,47–51,53–58,61,64,66], NFS [45,47–50,53–55, 57,61,62,64,66], APRI [45,47,49,50,54,55,58,60,61,64], and BARD Score [45,47,49,50,53,55,56,60,64,66] for NASH. The risk scores with the highest diagnostic accuracy were FLI (AUC 0.76) for NAFLD, classified as a good accuracy diagnostic and APRI (AUC 0.83) for NASH, classified as a very good diagnostic accuracy. Along with a moderate-moderate and low-moderate certainty of the evidence, respectively.

Previous studies performed systematic reviews of established NAFLD and NASH diagnosis [11,67–70]. Similarities with these studies are that there are a lot of different risk scores with limited performance, also the need for further research to validate the existing scores in similar worldwide populations to reduce heterogeneity and produce better analysis for a solid recommendation. In this review, the outcomes were organized to reduce heterogeneity excluding population with comorbidities, and studies that focused on mortality and complications. This review is analyzing only observational studies and focuses on the diagnostic accuracy of risk scores, intending to study which have a higher sensibility and specificity in the general population, to help in primary care attention to a first prediction of the diagnostic. Previous studies do not validated tools that evaluate the risk of bias or publication bias, which is a cornerstone in clinical decision making.

Our study agrees that further research is needed to apply new diagnostic risk scores for NAFLD, which can eventually validate serum biomarkers of steatosis and advanced stages of FLD and

effectively replace imaging methods. Providing aid for timely treatment and referral to specialists [5,69].

Lee *et al.* synthesized the ability of only three risk scores (FLI, APRI, and NFS) in prognosticating NAFLD-related events and divided them into three main categories, fibrosis, liver-related events, and mortality. The review included 13 studies with the limitations of not having a standard population, cut-off values, and follow-up periods; reasons why this study did not provide a meta-analysis [70].

Limitations of this study include a wide age range with no stratification of the age of the population (35–76 years) since older age is a significant risk factor for FLD and its progression [3]. However, this data was not standardized in all the studies and therefore, we could not stratify age groups. A comprehensive search was conducted for studies with risk scores for NAFLD and NASH; though studies without a clear report of the risk score, target population, or outcome could have been omitted. However, a systematic process was followed for the search, reporting results, and interpreting the evidence. A suggested small publication bias was identified in the AST/ALT meta-analysis, due to small sample size. Additionally, this study has some strengths. First, it compiles updated information about the different risk prediction scores for FLD (NAFLD and NASH), which provide current data to improve the diagnosis and treatment of patients with FLD and at risk of fibrosis [3]. Reviewing observational studies lets us analyze how these risk scores behave in a general population providing policymakers a public health perspective. Also, this study provides data display so that primary care centers can identify the diagnostic risk scores appropriate with their preventive measures and provide an early referral to specialists, such as FLI, to diagnose liver steatosis.

#### 5. Conclusions

The present study adds a detailed synthesis of the existing risk prediction scores, the data synthesized in the meta-analysis bring a

pool measure of the most validated scores and by the certainty of the evidence, it is useful to recognize the scores that fit with good diagnostic accuracy and met good methodology criteria.

The FLI for NAFLD and APRI for NASH were the risk scores with the highest prognostic value in the included studies. Although there are different development models in 19 countries (Mainly USA, China and Japan), future research may consider validating existing scores in different populations to improve homogeneous comparison and a robust pool analysis. The need of the health systems to absorb the global burden of disease of NAFLD and the absence of widely accepted diagnostic scores make it challenging for health care decision-makers to recommend FLD screening in the community. Including the limitations that image and histology studies have in primary health care settings.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Supplementary Fig. 1.** Risk of bias and applicability concerns graph and summary for a)NAFLD and b)NASH studies

**Supplementary Fig. 2.** Funnel plot for the meta-analysis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) using five predictive models: (a) AST to platelet ratio index (APRI); (b) Fibrosis-4 score (FIB-4); (c) aspartate aminotransferase (AST)/alanine transaminase (ALT) ratio; (d) BARD score; (e) NAFLD Fibrosis score (NFS) and NAFLD (f) FIL.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## CRediT authorship contribution statement

**Daniela Contreras:** Conceptualization, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Alejandra González-Rocha:** Methodology, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Patricia Clark:** Conceptualization, Writing – review & editing. **Simón Barquera:** Conceptualization, Writing – review & editing. **Edgar Denova-Gutiérrez:** Conceptualization, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing.

## Acknowledgments

This work was carried out during the period 2021 to 2022. DC received a scholarship from CONACyT to obtain a Ph.D. degree (CVU 392126). Raquel Temesvari, DNP, for language and writing assistance for this study.

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.aohep.2022.100873.

## References

- [1] Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: an evolving view. *Clin Liver Dis* 2018;22(1):11–21. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.003>.
- [2] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70(3):531–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>.
- [3] van Kleef LA, Ayada I, Alferink LJM, Pan Q, de Knecht RJ. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease improves detection of high liver stiffness: the rotterdam study. *Hepatology* 2022;75(2):419–29. <https://doi.org/10.1002/hep.32131>.
- [4] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–57. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
- [5] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
- [6] Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr Clin Pract* 2020;35(1):72–84. <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>.
- [7] Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol México* 2019;84(1):69–99. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>.
- [8] Global Burden of Disease Collaborative Network. Total burden related to NAFLD. Institute for Healthcare Metrics and Evaluation (IHME). Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2019. Available from: [http://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019-total-burden-related-to-naflD-level-3-cause](http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019-total-burden-related-to-naflD-level-3-cause). Published April 13, 2019. Accessed Aug 1, 2021.
- [9] Denova-Gutiérrez E, Lara-Castor L, Hernández-Alcaraz C, Hernández-Ávila M, Aguilar-Salinas C, Kershenovich D, et al. Prevalence and predictors of elevated liver enzyme levels in Mexico: the Mexican National Health and Nutrition Survey, 2016. *Ann Hepatol* 2021;26:100562. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100562>.
- [10] Lind L, Johansson L, Ahlström H, Eriksson JW, Larsson A, Risérus U, et al. Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population. *World J Hepatol* 2020;12(4):149–59. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.149>.
- [11] Downman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;35(5):525–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04556.x>.
- [12] 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.
- [13] Deeks JJ, Bossuyt PMM. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy eds. Cochrane; 2021. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/PDF/v2>. Published 2021. Accessed September 28, 2021.
- [14] Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, Thoms BD, Hyde CJ, Macaskill P, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration, and checklist. *BMJ* 2020;370:m2632. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2632>.
- [15] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529–36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
- [16] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020.
- [17] Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benítez C, Brizuela-Alcántara DC, et al. Validation study of systems for non-invasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol* 2013;12(3):416–24. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(13\)31004-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(13)31004-X).
- [18] Kim KW, Lee J, Choi SH, Huh J, Park SH. Systematic review and meta-analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy: a practical review for clinical researchers-part I. General guidance and tips. *Korean J Radiol* 2015;16(6):1175–87. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.6.1175>.
- [19] Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations editors. The GRADE Working Group; 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Published Accessed February 2, 2022.
- [20] Okeke UM, Okoro CN. Evaluating measures of indicators of diagnostic test performance: fundamental meanings and formulas. *J Biom Biostat* 2012;3(1):10. <https://doi.org/10.4172/2155-6180.1000132>.
- [21] GRADEpro G.D.T. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime; 2021. Available from: [www.gradepro.org](http://www.gradepro.org).
- [22] Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42(7):503–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>.
- [23] Park YJ, Lim JH, Kwon ER, Kim HK, Jung MC, Seol KH, et al. Development and validation of a simple index system to predict nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2011;17(1):19–26. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.1.19>.
- [24] Abd El-Wahab EW, Zein El-Abedin RA, Ahmed WM, Shatat HZ. Validation of a non-laboratory based screening tool for predicting non-alcoholic fatty liver disease in an Egyptian setting. *Am J Med Sci* 2020;360(6):662–77. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.06.020>.
- [25] Cai X, Aierken X, Ahmat A, Cao Y, Zhu Q, Wu T, et al. A nomogram model based on noninvasive bioindicators to predict 3-year risk of nonalcoholic fatty liver in non-obese mainland Chinese: a prospective cohort study. *Biomed Res Int* 2020;2020:8852198. <https://doi.org/10.1155/2020/8852198>.
- [26] Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Koizumi M, Furukawa S, Ueda T, et al. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study. *J Gastroenterol* 2012;47(6):696–703. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0534-y>.
- [27] Pan X, Xie X, Peng H, Cai X, Li H, Hong Q, et al. Risk prediction for non-alcoholic fatty liver disease based on biochemical and dietary variables in a Chinese Han population. *Front Public Health* 2020;8(220). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00220>.
- [28] Perazzo H, Benseñor I, Mill JG, Pacheco AG, da Fonseca MJM, Griep RH, et al. Prediction of liver steatosis applying a new score in subjects from the Brazilian

- longitudinal study of adult health. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(1):e1–10. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001007>.
- [29] Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1201–4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.031>.
- [30] Cheung CL, Lam KS, Wong IC, Cheung BM. Non invasive score identifies ultrasonography-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med* 2014;12:154. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0154-x>.
- [31] Lee YH, Bang H, Park YM, Bae JC, Lee BW, Kang ES, et al. Non-laboratory-based self-assessment screening score for non-alcoholic fatty liver disease: development, validation and comparison with other scores. *PLoS One* 2014;9(9):e107584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107584>.
- [32] Ogtosuren M, Estep MJ, Hossain N, Younossi E, Frost S, Henry L, et al. Single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(12):2006–13. <https://doi.org/10.1111/jgh.12665>.
- [33] Lesmana CRA, Pakasi LS, Inggiani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Development of non-alcoholic fatty liver disease scoring system among adult medical check-up patients: a large cross-sectional and prospective validation study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:213–8. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S80364>.
- [34] Yang BL, Wu WC, Fang KC, Wang YC, Huo TI, Huang YH, et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One* 2015;10(3):e0120443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120443>.
- [35] Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(1):65–76. <https://doi.org/10.1111/apt.13012>.
- [36] Wang J, Xu C, Xun Y, Lu Z, Shi J, Yu C, et al. ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Sci Rep* 2015;5:16494. <https://doi.org/10.1038/srep16494>.
- [37] de Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(4):848–55. <https://doi.org/10.1111/jgh.13219>.
- [38] Xia MF, Yu-Järvinen H, Bian H, Lin HD, Yan HM, Chang XX, et al. Influence of ethnicity on the accuracy of non-invasive scores predicting non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016;11(8):e0160526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160526>.
- [39] Lin YJ, Gao XM, Pan WW, Gao S, Yu ZZ, Xu P, et al. A model to predict the onset of non-alcoholic fatty liver disease within 2 years in elderly adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(10):1739–45. <https://doi.org/10.1111/jgh.13760>.
- [40] Zhang Q, Wong CKH, Kung K, Chan JCY, Sy BTW, Lam M, et al. Development and validation study of a non-alcoholic fatty liver disease risk scoring model among adults in China. *Fam Pract* 2017;34(6):667–72. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx049>.
- [41] Zhang S, Du T, Li M, Jia J, Lu H, Lin X, et al. Triglyceride glucose-body mass index is effective in identifying nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Medicine* 2017;96(22):e7041. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007041>.
- [42] Zhou YJ, Zheng JN, Li WY, Miele L, Vitale A, Van Poucke S, et al. The NAFL Risk Score: A simple scoring model to predict 4-y risk for non-alcoholic fatty liver. *Clin Chim Acta* 2017;468:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.01.021>.
- [43] Feng G, He N, Zhou YF, Li XP, Niu C, Liu ML, et al. A simpler diagnostic formula for screening nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2019;64:18–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.011>.
- [44] Calès P, Boursier J, Chagnon J, Lainé F, Sandrini J, Michalak S, et al. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2010;30(9):1346–54. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02314.x>.
- [45] McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59(9):1265–9. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.216077>.
- [46] Alkhouri N, Berk M, Yerran L, Lopez R, Chung YM, Zhang R, et al. OxNASH score correlates with histologic features and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2014;59(7):1617–24. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3031-8>.
- [47] Cui J, Ang B, Haufe W, Hernandez C, Verna EC, Sirlin CB, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(12):1271–80. <https://doi.org/10.1111/apt.13196>.
- [48] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62(5):1148–55. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>.
- [49] Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65(3):570–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.023>.
- [50] Loong TC, Wei JL, Leung JC, Wong GL, Shu SS, Chim AM, et al. Application of the combined FibroMeter vibration-controlled transient elastography algorithm in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(7):1363–9. <https://doi.org/10.1111/jgh.13671>.
- [51] Tada T, Kumada T, Toyoda H, Saibara T, Ono M, Kage M. New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomarkers* 2018;23(4):328–34. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1425915>.
- [52] Tasneem AA, Luck NH, Majid Z. Factors predicting non alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Trop Dr* 2018;48(2):107–12. <https://doi.org/10.1177/0049475517742261>.
- [53] Chuah KH, Wan Yusoff WNI, Sthaneshwar P, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. MACK-3 (combination of hoMa, Ast and CK18): A promising novel biomarker for fibrotic non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2019;39(7):1315–24. <https://doi.org/10.1111/liv.14084>.
- [54] Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(9):1877–85. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.031>.
- [55] Zhou YJ, Ye FZ, Li YY, Pan XY, Chen YX, Wu XX, et al. Individualized risk prediction of significant fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using a novel nomogram. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7(8):1124–34. <https://doi.org/10.1177/2050640619868352>.
- [56] Raszczka-Wyszomirska J, Szymank B, Lawnczak M, Kajor M, Chwist A, Milkiewicz P, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2010;10:67. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-67>.
- [57] Gao F, Huang JF, Zheng KI, Pan XY, Ma HL, Liu WY, et al. Development and validation of a novel non-invasive test for diagnosing fibrotic non-alcoholic steatohepatitis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(10):1804–12. <https://doi.org/10.1111/jgh.15055>.
- [58] Ogawa K, Kobayashi T, Furukawa JL, Hanamatsu H, Nakamura A, Suzuki K, et al. Tri-antennary tri-sialylated mono-fucosylated glycan of alpha-1 antitrypsin as a non-invasive biomarker for non-alcoholic steatohepatitis: a novel glyco-biomarker for non-alcoholic steatohepatitis. *Sci Rep* 2020;10(1):321. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56947-1>.
- [59] Zheng KI, Liu WY, Pan XY, Ma HL, Zhu PW, Wu XX, et al. Combined and sequential non-invasive approach to diagnosing non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and persistently normal alanine aminotransferase levels. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(1):e001174. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001174>.
- [60] Adams LA, George J, Bugianesi E, Rossi E, De Boer WB, van der Poorten D, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(10):1536–43. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x>.
- [61] Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J* 2011;101(7):477–80.
- [62] Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46(2):257–68. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0305-6>.
- [63] Younossi ZM, Page S, Rafiq N, Bireddine A, Stepanova M, Hossain N, et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg* 2011;21(4):431–9. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0204-1>.
- [64] Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-2>.
- [65] Cao W, Zhao C, Shen C, Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2013;8(12):e82092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092>.
- [66] Demir M, Lang S, Schlattjan M, Drebbler U, Wedemeyer I, Nierhoff D, et al. NIKE: a new inexpensive and non-invasive scoring system to exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD. *PLoS One* 2013;8(3):e58360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058360>.
- [67] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43(8):617–49. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.518623>.
- [68] Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):392–400. <https://doi.org/10.1111/apt.12186>.
- [69] Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19(1):60–78 Jan. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00523-4>.
- [70] Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. *Liver Int* 2021;41(2):261–70. <https://doi.org/10.1111/liv.14669>.

- **Parte 2.** Desarrollo del modelo de predicción de riesgo de en población adulta mexicana.
- **Parte 3.** Validación del modelo de predicción de riesgo en población adulta mexicana

Para el desarrollo de la parte 2 y 3 de nuestro estudio. Se utilizó la población de la HWCS.

Las principales estadísticas descriptivas de nuestra población de estudio se muestran en la Tabla 1. En esta tabla se destacan las principales características de la población e la cohorte de Trabajadores de la Salud.

En nuestra cohorte, observamos un total de 295 participantes, y quienes tuvieron una media de edad de 59.1 años, con una desviación estándar de 12.1. La población total está conformada por 74.9% de mujeres y 25.1% de hombres. Estos presentan una media de IMC de 28.2 kg/m<sup>2</sup>, 94.2 cm de circunferencia de cintura y 19.3 kg de grasa visceral. La media de los valores clínicos de la población son los siguientes. 156.8mg/dL de triglicéridos, 196.2 mg/dL de colesterol, 52.3 mg/dL de HDL-c, 114.3 mg/dL de LDL-c, 109.1 mg/dL de glucosa plasmática en ayuno, 35.2 mg/dL de ALT, 31.6 mg/dL de AST y 41.2 mg/dL de GGT. Las desviaciones estándar correspondientes de los resultados pueden observarse en la tabla 9.

En los participantes sin esteatosis hepática, se observaron los siguientes valores. Observamos una media de edad de 58.8 años, con una desviación estándar de 12.2. La población total está conformada por 75.0% de mujeres y 25.0% de hombres. Estos presentan una media de IMC de 27.5 kg/m<sup>2</sup>, 93.4 cm de circunferencia de cintura y 19.1 kg de grasa visceral. La media de los valores de laboratorio de la población son los siguientes. 153.1mg/dL de triglicéridos, 197.1 mg/dL de colesterol, 52.9 mg/dL de HDL-c, 114.7 mg/dL de LDL-c, 105.2 mg/dL de glucosa plasmática en ayuno, 32.7 mg/dL de ALT, 29.4 mg/dL de AST y 38.9 mg/dL de GGT. Las desviaciones estándar correspondientes de los resultados pueden observarse en la tabla 9.

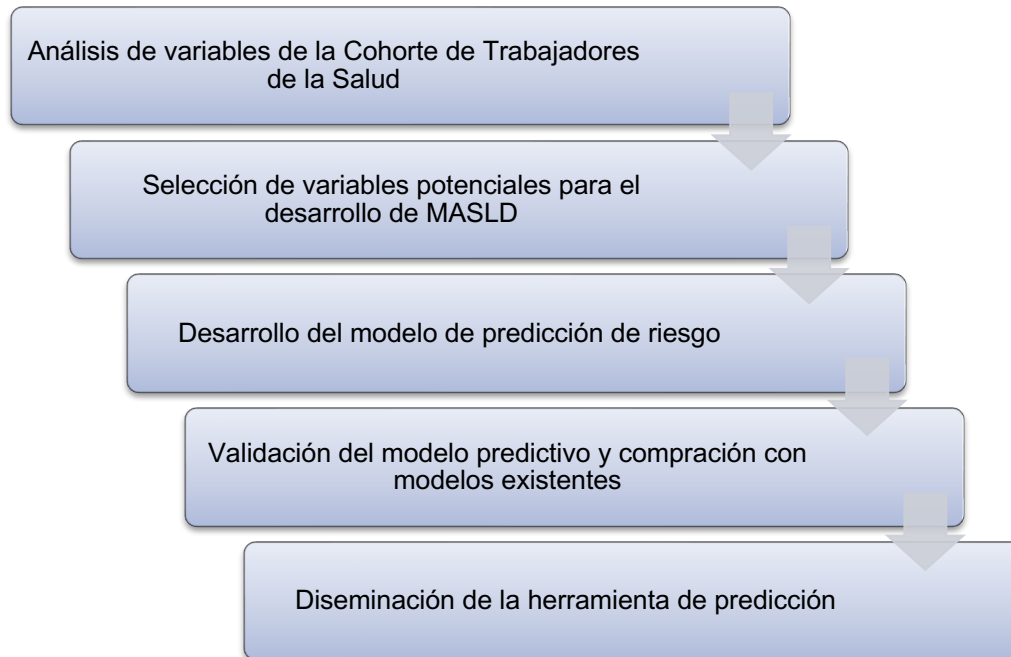
En los participantes con esteatosis hepática, se observaron los siguientes valores. Observamos una media de edad de 60.8 años, con una desviación estándar de 11.4. La población total está conformada por 74.4% de mujeres y 25.6% de hombres. Estos presentan una media de IMC de 32.1 kg/m<sup>2</sup>, 104.2 cm de circunferencia de cintura y 20.4 kg de grasa visceral. La media de los valores de laboratorio de la población son los siguientes. 179.4mg/dL de triglicéridos, 191.3 mg/dL de colesterol, 48.4 mg/dL de HDL-c, 111.3 mg/dL de LDL-c, 132.5 mg/dL de

glucosa plasmática en ayuno, 50.3 mg/dL de ALT, 44.8 mg/dL de AST y 55.2 mg/dL de GGT. Las desviaciones estándar correspondientes de los resultados pueden observarse en la tabla 9.

De estos valores cabe destacar hubo algunas variables que tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin esteatosis hepática. Entre ellos podemos observar en el grupo con esteatosis hepática un IMC promedio de 32.1 kg/m<sup>2</sup>, y una circunferencia de cintura promedio de 104.2 centímetros, comparada con el grupo sin esteatosis hepática, tuvo 27.5 kg/m<sup>2</sup> de IMC, 93.4 cm de circunferencia de cintura. Además, en el grupo con esteatosis hepática, se obtuvo un valor promedio de glucosa plasmática en ayuno de 132.5 mg/dL, ALT de 50.3 mg/dL, AST de 44.8 mg/dL, y valores de GGT de 55.2 mg/dL. Comparado con el grupo sin esteatosis hepática, con valores de 105.2 mg/dL de glucosa plasmática en ayuno, 32.7 mg/dL de ALS, 29.4 mg/dL de AST, y 38.9 mg/dL de GGT.

| <b>Tabla 9.</b> Principales características de los sujetos de estudio de la Cohorte de Trabajadores de la Salud. |       |      |                                  |      |                                 |      |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|----------------------------------|------|---------------------------------|------|---------|
|                                                                                                                  | Total |      | Presencia de esteatosis hepática |      | Ausencia de esteatosis hepática |      | Valor p |
|                                                                                                                  | Media | DE   | Media                            | DE   | Media                           | DE   |         |
| Edad (años)                                                                                                      | 59.1  | 12.1 | 58.8                             | 12.2 | 60.8                            | 11.4 | 0.325   |
| Sexo                                                                                                             |       |      |                                  |      |                                 |      |         |
| Mujer (%)                                                                                                        | 74.9  |      | 75.0                             |      | 74.4                            |      | 0.935   |
| Hombre (%)                                                                                                       | 25.1  |      | 25.0                             |      | 25.6                            |      |         |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                                                                         | 28.2  | 5.3  | 27.5                             | 4.8  | 32.1                            | 6.2  | <0.001  |
| Circunferencia de cintura (cm)                                                                                   | 94.9  | 11.9 | 93.4                             | 10.8 | 104.2                           | 13.5 | <0.001  |
| Grasa visceral (kg)                                                                                              | 19.3  | 12.5 | 19.1                             | 12.6 | 20.4                            | 11.4 | 0.541   |
| Triglicéridos (mg/dL)                                                                                            | 156.8 | 76.1 | 153.1                            | 70.8 | 179.4                           | 99.7 | 0.035   |
| Colesterol total (mg/dL)                                                                                         | 196.2 | 46.8 | 197.1                            | 40.9 | 191.3                           | 53.1 | 0.420   |
| HDL-c (mg/dL)                                                                                                    | 52.3  | 14.1 | 52.9                             | 14.2 | 48.4                            | 13.1 | 0.050   |
| LDL-c (mg/dL)                                                                                                    | 114.3 | 41.2 | 114.7                            | 39.3 | 111.3                           | 52.1 | 0.627   |
| Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)                                                                              | 109.1 | 34.5 | 105.2                            | 26.9 | 132.5                           | 58.1 | <0.001  |
| ALT (mg/dL)                                                                                                      | 35.2  | 23.8 | 32.7                             | 20.1 | 50.3                            | 36.2 | <0.001  |
| AST (mg/dL)                                                                                                      | 31.6  | 16.6 | 29.4                             | 13.2 | 44.8                            | 26.2 | <0.001  |
| GGT (mg/dL)                                                                                                      | 41.2  | 21.2 | 38.9                             | 18.9 | 55.2                            | 25.7 | <0.001  |

Como se menciona en la metodología, el proceso de creación de la fórmula fue el siguiente:



Con las variables clínicas propuestas se desarrollaron y evaluaron seis modelos en donde se consideraron variables individuales y en conjunto para desarrollar el modelo de predicción de riesgo, que tienen una correlación significativa con el desenlace.

- i. Solo IMC.
- ii. Solo Glucosa en ayuno.
- iii. Solo Triglicéridos.
- iv. Glucosa en ayuno + IMC.
- v. Triglicéridos + IMC.
- vi. Modelo de consultorio o saturado: IMC + glucosa en ayuno + triglicéridos + insulina.

Para el desarrollo del modelo, primero se incluyeron variables antropométricas, clínicas y de laboratorio. Un gran número de estas variables no demostraron significancia estadística en nuestra población, y además, algunas de ellas presentaron algún grado de colinearidad y no mejoraron los valores del modelo o de la AUROC. Por lo tanto, en nuestra población de estudio, los mejores predictores fueron IMC, glucosa en ayuno, triglicéridos, e insulina. Estos últimos fueron los que decidimos incluir en nuestro modelo final. Posteriormente, se evaluó la capacidad predictiva de este algoritmo en la cohorte de validación.

Los resultados de cada uno de puntajes de predicción, valor AROC, con su consecuente error estándar y el IC 95%, de encuentran en la tabla 10.

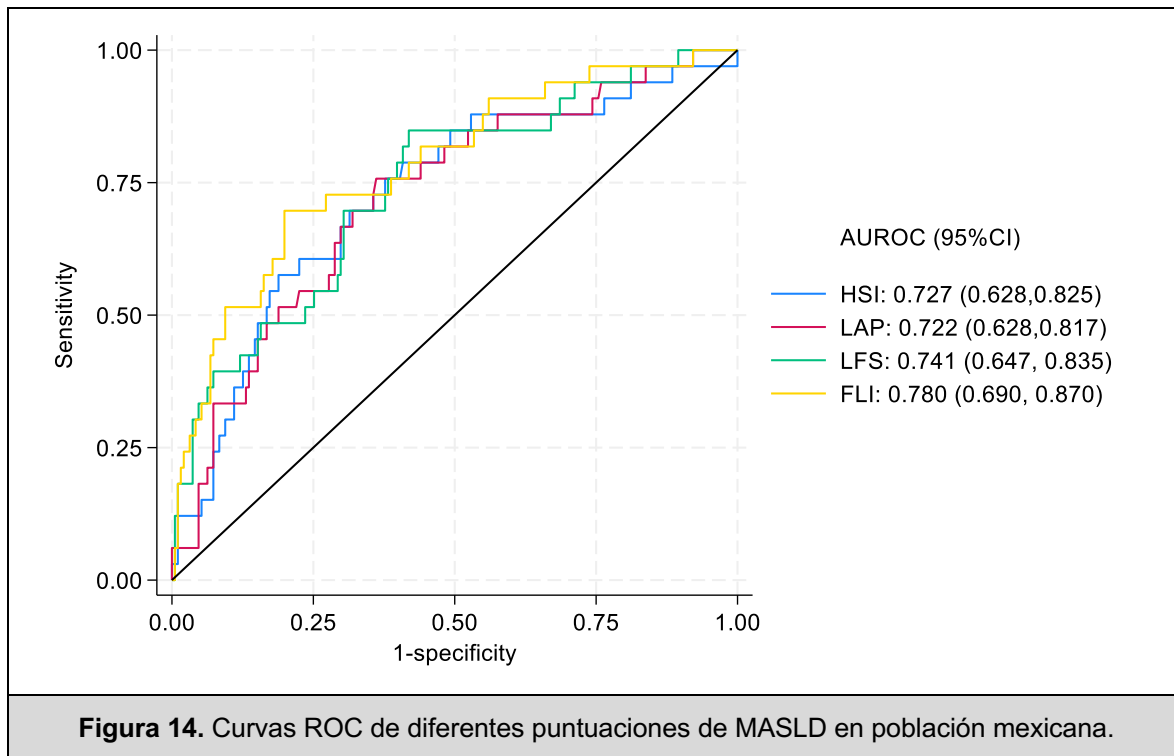
| <b>Tabla 10.</b> Puntajes de predicción (consultorio y validación) de MASLD en adultos mexicanos. |                             |              |                |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|----------------------|
|                                                                                                   |                             | <b>AUROC</b> |                |                      |
|                                                                                                   |                             | Est. Puntual | Error estándar | IC95%                |
| Solo IMC                                                                                          |                             | 0.726        | 0.046          | 0.636 – 0.816        |
| Solo Glucosa                                                                                      |                             | 0.709        | 0.043          | 0.624 – 0.793        |
| Solo TG                                                                                           |                             | 0.591        | 0.042          | 0.509 – 0.672        |
| <b>Glucosa e IMC</b>                                                                              |                             |              |                |                      |
|                                                                                                   | Promedio                    | 0.760        | 0.039          | 0.683 – 0.837        |
|                                                                                                   | Modelo consultorio          | 0.755        | 0.040          | 0.676 – 0.834        |
|                                                                                                   | Validación 5-fold           | 0.742        | 0.040          | 0.673 – 0.831        |
| <b>TG e IMC</b>                                                                                   |                             |              |                |                      |
|                                                                                                   | Promedio                    | 0.710        | 0.041          | 0.630 – 0.791        |
|                                                                                                   | Modelo consultorio          | 0.733        | 0.044          | 0.646 – 0.819        |
|                                                                                                   | Validación 5-fold           | 0.719        | 0.046          | 0.635 – 0.808        |
| <b>Saturado</b>                                                                                   |                             |              |                |                      |
|                                                                                                   | Modelo de consultorio       | <b>0.856</b> | <b>0.033</b>   | <b>0.791 – 0.920</b> |
|                                                                                                   | Modelo de validación 5-fold | <b>0.797</b> | <b>0.042</b>   | <b>0.723 – 0.886</b> |

Al desarrollar diferentes puntajes de predicción de riesgo, de consultorio y validación podemos observar que en nuestro modelo saturado de consultorio tenemos una AROC de 0.856 con un error estándar de 0.033 y un IC95% de 0.791 – 0.920, y que nuestro modelo de validación 5-fold tiene una AROC de 0.797 con un error estándar de 0.042 y una IC95% de 0.723 – 0.886.

| <b>Tabla 11.</b> Puntaje elegido como el de modelo de predicción de riesgo (de consultorio) de MASLD en adultos mexicanos. |                             |              |                |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|----------------------|
| <b>Modelo de consultorio:</b><br>IMC, glucosa en ayunas, triglicéridos e insulina                                          |                             | <b>AUROC</b> |                |                      |
|                                                                                                                            |                             | Est. Puntual | Error estándar | IC95%                |
|                                                                                                                            | Modelo de consultorio       | <b>0.856</b> | <b>0.033</b>   | <b>0.791 – 0.920</b> |
|                                                                                                                            | Modelo de validación 5-fold | <b>0.797</b> | <b>0.042</b>   | <b>0.723 – 0.886</b> |

Al comparar nuestro modelo de predicción con modelos actuales utilizando nuestra población de estudio, en la **figura 14** observamos los diferentes valores de las curvas ROC de diferentes puntuaciones en población mexicana.

Es importante mencionar que al realizar esta evaluación descartamos modelos o algoritmos que contenían variables que no se incluían en nuestra población o de las cuales no pudimos obtener información completa.



Nuestro modelo de consultorio en el desarrollo y validación tienen una curva AUROC de 0.856 y 0.797, respectivamente. Por lo que, podemos compararlo con los valores de los puntajes HSI, LAP, LFS y FLI obtenidos en nuestra población. Los valores que obtuvimos son los siguientes: HSI de 0.727(IC 95%: 0.628 – 0.825), LAP 0.722 (IC 95%: 0.628 – 0.817), LFS 0.741 (IC 95%: 0.647 – 0.835) y FLI 0.780 (IC 95%: 0.690 – 0.870).

Es importante mencionar que una versión más extensa de los resultados está en actualmente en revisión para publicación en una revista científica internacional, en donde funjo como coautora principal, por lo que los resultados de este artículo científico constituyen una parte que complementa los resultados obtenidos de este trabajo de Doctorado.

**Producción obtenida durante el doctorado relacionada a este proyecto y a las herramientas y entrenamiento recibidos durante el mismo:**

- Trabajos publicados como autora, coautora y grupo de investigación:
  - i. Annals of Hepatology (anexo 1)<sup>113</sup>
    - Daniela Contreras, Alejandra González-Rocha, Patricia Clark, Simón Barquera, Edgar Denova-Gutiérrez E. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Nov 9]. *Ann Hepatol.* 2022;100873.  
<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100873>
  - ii. Hepatology (anexo 2)<sup>118</sup>
    - Lazarus JV, Han H, Mark HE, et al. The global fatty liver disease Sustainable Development Goal country score for 195 countries and territories. *Hepatology.* 2023;78(3):911-928.  
<https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000361>
  - iii. The Lancet (anexo 3)<sup>119</sup>
    - GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203-234.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
  - iv. Gaceta Médica de México (anexo 4)<sup>120</sup>
    - Patricia Clark, Daniela Contreras, María J. Ríos-Blancas, Jaimie D. Steinmetz, Liane Ong, Garland T. Culbreth, Hailey Lenox, Carlos F. Mendoza, Christian Razo. Analysis of musculoskeletal disorders-associated disability in Mexico from 1990 to 2021. *Gac Med Mex.* 2023 159:517-526.  
<https://doi.org/10.24875/GMM.23000394>

- Revisiones para revistas científicas internacionales:
  - i. Annals of Hepatology: 2 artículos científicos



- ii. American Journal of Gastroenterology: 1 artículo científico

**From:** American Journal of Gastroenterology em@editorialmanager.com  
**Subject:** Thank You for Reviewing AJG-24-0749  
**Date:** 29 April 2024 at 11:08 p.m.  
**To:** Daniela Contreras danielactrs@gmail.com



AJG-24-0749

Dr. Contreras,

Thank you for reviewing this manuscript. You can view your comments at any time by logging in to the AJG Editorial Manager site at <https://www.editorialmanager.com/ajg/>. Your comments are also included below.

NOTE: If you wish to receive CME for your review, please be sure that your degree(s)/credential(s) are entered correctly into your user account.

Your username is: dcontreras  
<https://www.editorialmanager.com/ajg/l.asp?i=777562&l=A1CWVPXA>

We are collaborating with Publons to give you the recognition you deserve for your peer review contributions. If you haven't already added a record of this review to your Publons profile, simply forward this thank you email to [reviews@publons.com](mailto:reviews@publons.com) to ensure your hard work doesn't go unnoticed.

Publons helps you effortlessly track, verify and showcase your review work and expertise without compromising anonymity.

We greatly appreciate your efforts on the journal's behalf and look forward to your assistance as a reviewer for future submissions.

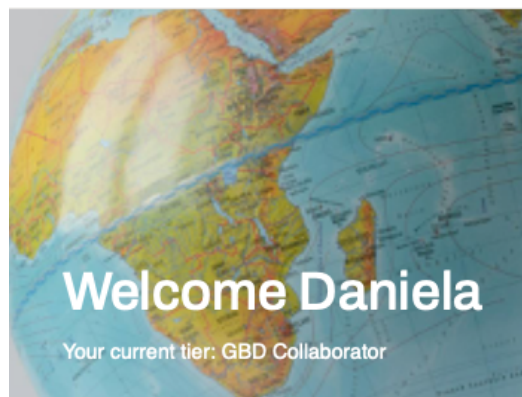
Jasmohan Bajaj, MD  
 Millie Long, MD, MPH  
 Editors-in-Chief  
 American Journal of Gastroenterology

=====

Comments to Author  
 %INDIVIDUAL\_REVIEWER\_COMMENTS\_TO\_AUTHOR%

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ajg/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

- Estancia en investigación, grupos de investigación y reconocimientos
  - i. Estancia en investigación en el Departamento de Sistemas de Salud del Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud (IHME, por sus siglas en inglés) de la Universidad de Washington (**anexo 5**).
  - ii. Colaboradora del Global Burden of Disease Study (GBD, por sus siglas en inglés) de la Universidad de Washington.



- iii. Tec de Monterrey: “Monitoreo del Sistema de Salud en Jalisco” realizado en conjunto con Tec Campus Guadalajara, Jalisco Cómo y Vamos y la Confederación Patronal de la República Mexicana (COPARMEX) Jalisco.



- iv. Integrante de la Mesa de Salud organizada por el Consejo Querétaro para la planeación Estratégica y la Secretaría de Planeación Ciudadana para el Plan Querétaro 2050.



## Discusión y conclusiones

La esteatosis hepática es la característica primordial de la esteatosis hepática metabólica y un factor de riesgo importante de mortalidad y morbilidad hepática. Siendo esta última, la enfermedad hepática crónica más común a nivel mundial, con una prevalencia global del 30%. Entre el 10 y 30% de pacientes con esteatosis hepática aislada, y un porcentaje aún más alto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, desarrollará estadios más avanzados de enfermedades hepáticas, como esteatohepatitis y enfermedad hepática avanzada.<sup>121</sup> Durante este estudio se desarrolló y validó un algoritmo, el cual pretende ser una herramienta útil en la práctica clínica, para realizar el pronóstico de esteatosis hepática metabólica en población mexicana adulta. Este algoritmo se realizó utilizando datos de la cohorte de trabajadores de la salud (HWCS).<sup>111</sup> El diseño de este algoritmo se justifica porque actualmente no existe uno que evalúe el pronóstico de esteatosis hepática metabólica en la población adulta mexicana. Por lo que, nuestro algoritmo pretende realizar esta predicción de riesgo hasta con dos años de proyección, con variables que se pueden obtener fácilmente y a un bajo costo en la práctica clínica de primer nivel.

El principal hallazgo de nuestro estudio es haber desarrollado y validado un algoritmo de consultorio para esteatosis hepática metabólica el cual presenta una AUROC de 0.86 (IC 95%: 0.79 – 0.92). Al realizar la validación interna, podemos observar que en nuestro modelo saturado de consultorio tenemos una AUROC de 0.80 con un IC95 % de 0.72 – 0.89. Al comparar los resultados de nuestro algoritmo con otros que han sido desarrollados en poblaciones internacionales, consideramos que nuestro modelo sigue teniendo resultados importantes para nuestra población mexicana adulta. Por ejemplo, resultados de un estudio mexicano elaborado por Segura-Azuara y colaboradores,<sup>99</sup> nos muestran resultados en donde se observan valores de AUROC correspondientes para el índice de Ridge (EHGNA), índice de hígado graso (EHGNA), HSI, FLI, y LAP, de 0.87, 0.72, 0.75, 0.82 y 0.77, respectivamente. Sin embargo, cuando utilizamos estos algoritmos en nuestra población mexicana, al validarlos en la población de la HWCS obtuvimos valores distintos y todos ellos fueron menores para cada uno de estos modelos. Estos presentaron una AUROC son de 0.78, 0.74, 0.72, y 0.73, respectivamente. De acuerdo con sus resultados en las pruebas de precisión el que mostró el mejor rendimiento fue el FLI, con una AUROC de 0.780 (IC 95%: 0.690 – 0.870). El algoritmo que mostró el peor rendimiento en nuestra población fue el LAP, con una AUROC de 0.727 (IC 95%: 0.628 – 0.825).

Las diferencias en resultados entre los distintos modelos de predicción se deben a factores que influyen en las características propuestas de desarrollo y validación de cada uno de los algoritmos, su calibración, tamaño y representatividad de la

muestra, así como al determinar el modelo que fue seleccionado e inclusión de variables adicionales.<sup>122</sup> Todo esto hace distinta la capacidad predictiva de cada uno de estos algoritmos. También puede haber diferencias en los datos de entrenamiento que fueron utilizados en cada uno de los modelos, así como una consecuente variabilidad por diferencias demográficas, geográficas o socioeconómicas en las poblaciones de desarrollo y/o validación. Estas diferencias pueden ocurrir debido a una variabilidad inherente de la población o características únicas de las poblaciones estudiadas.<sup>116</sup> Por lo que, estas diferencias indican que estos algoritmos están hechos principalmente para poblaciones con características distintas a la nuestra y que por ende es necesario desarrollar y validar propios modelos para nuestra población mexicana adulta.

Debido a que el estándar de oro para hacer el diagnóstico de esteatosis hepática se hace mediante estudios de imagen y/o histológicos, es preciso recordar que estos representan un alto costo para el sistema o el paciente, son operador-dependientes y de difícil acceso en la gran mayoría de los centros de atención primaria de nuestro país. En base a esto, se ha creado una gran demanda de métodos adicionales para realizar un tamizaje de esta enfermedad, como lo son las pruebas no invasivas, las cuales en su gran mayoría combinan variables de clínicas, biomarcadores, y en ocasiones estudios de imagen.

Actualmente no hay un algoritmo que sea universalmente avalado, y tanto en México como en el mundo hay un aumento en la necesidad de crear pruebas sustentables y no invasivas para el tamizaje, diagnóstico y monitoreo de esta enfermedad.<sup>57,59</sup> Además, estudios han demostrado que cuando los pacientes tienen un aumento de los valores basales obtenidos en las pruebas no invasivas, tienen un riesgo de un aumento en la velocidad de la progresión de la enfermedad o probabilidad de descompensación.<sup>123</sup> Por lo tanto, es importante desarrollar y validar algoritmos de predicción de riesgo en nuestra población. Sobre todo, aquellos que tengan una alta precisión pronóstica en conjunto con variables que sean sustentables en el primer nivel de atención. Esto con el fin de que se pueda mejorar la toma de decisiones médicas y la atención al paciente, con un sistema de salud que tenga los recursos para las necesidades de su población. Actualmente, el diagnóstico de MASLD se define con la presencia de esteatosis hepática, más al menos uno de los 5 predictores de riesgo cardiometabólico. Por lo que al utilizar nuestro algoritmo y sumarlo a la historia clínica del paciente se puede hacer un pronóstico de esta enfermedad en cada paciente, como herramienta de apoyo para su seguimiento clínico.

Las principales fortalezas de este trabajo se basan en haber realizado este algoritmo mediante un análisis estadístico robusto. Además, se contó con un ultrasonido que

se ha considerado una herramienta de imagen para la determinación de esteatosis hepática. En la actualización de la nomenclatura de MASLD, se hace un amplio énfasis en el reconocimiento de las afecciones e implicaciones cardiometabólicas que tiene este padecimiento.<sup>22,59</sup> Por lo que esperamos que nuestro algoritmo tenga un impacto importante en el desarrollo de nuevas investigaciones y lineamientos en la práctica clínica. Algunas limitaciones del estudio incluyen un número reducido en la muestra para el desarrollo y validación interna de nuestro algoritmo y el no poder en este momento realizar la validación externa de nuestro algoritmo, con una población mexicana adulta adicional.

En conclusión, este estudio presenta el desarrollo y validación de un modelo pronóstico para el desarrollo de esteatosis hepática metabólica para la población mexicana adulta. Nuestro modelo incluye cuatro variables: IMC, triglicéridos, glucosa en ayunas e insulina. Variables de bajo costo y las cuales son accesibles en la práctica clínica de primer nivel. Por lo que esta es una herramienta útil que podrá brindar un apoyo clínico y para pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollar esteatosis hepática. Su desarrollo tiene el fin de que se puedan realizar acciones preventivas en la progresión de la esteatosis hepática. Con el fin último de realizar políticas públicas en donde se puedan incluir estas herramientas para conocer las necesidades de nuestra población. Además, este estudio puede apoyar a que se realicen políticas o recomendaciones de salud pública en nuestra población mexicana y también brindar una herramienta para que este algoritmo o adicionales puedan incluirse en las encuestas nacionales de salud en México.

## Referencias

1. McSweeney L, Breckons M, Fattakhova G, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcome measures in NASH-related cirrhosis. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100099. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100099
2. Younossi ZM, Henry L, Bush H, Mishra A. Clinical and Economic Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(1):1-10. doi:https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.001
3. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology.* 2020;72(5):1605-1616. doi:10.1002/hep.31173
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S47-64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
5. Ekstedt M, Nasr P, Kechagias S. Natural History of NAFLD/NASH. *Curr Hepatol Rep.* 2017;16(4):391-397. doi:10.1007/s11901-017-0378-2
6. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138-1153. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884
7. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330-344. doi:10.1038/nrgastro.2013.41
8. Collaboration GB of DC. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749-1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996
9. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. WHO [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf) (2013).
10. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet.* 2018;392(10152):1072-1088. doi:10.1016/S0140-6736(18)31992-5
11. Lazarus J V, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(1):60-78. doi:10.1038/s41575-021-00523-4
12. Alqahtani SA, Paik JM, Biswas R, Arshad T, Henry L, Younossi ZM. Poor Awareness of Liver Disease Among Adults With NAFLD in the United States. *Hepatol Commun.* 2021;5(11):1833-1847. doi:https://doi.org/10.1002/hep4.1765
13. Younossi ZM, Ong JP, Takahashi H, et al. A Global Survey of Physicians Knowledge About Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):e1456-e1468. doi:10.1016/j.cgh.2021.06.048
14. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, et al. Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action. *Diabetes Care.* 2021;44(9):2162-2172. doi:10.2337/dci21-0020
15. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1657-1669. doi:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.049

16. Lazarus J V, Anstee QM, Hagström H, et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(10):717-729. doi:10.1038/s41575-021-00477-7
17. Cusi K, Isaacs S, Barb D, 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. *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562. doi:10.1016/j.eprac.2022.03.010
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
19. Nalbantoglu ILK, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-9037. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9026
20. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—An Evolving View. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):11-21. doi:https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.003
21. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349-360. doi:10.1002/hep.29721
22. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
23. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-353. doi:https://doi.org/10.1002/hep.24376
24. 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*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
25. López-Velázquez JA, Silva-Vidal K V, Ponciano-Rodríguez G, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):166-178.
26. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-2224. doi:10.1016/S0140-6736(20)32511-3
27. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-27. doi:10.1097/TP.0000000000002484
28. Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):739-752. doi:10.1016/S2468-1253(20)30077-7
29. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep*. 2019;1(4):329-341. doi:10.1016/j.jhepr.2019.08.002
30. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Published online 2015. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>

31. GBD Collaborator Network. Cirrhosis and other chronic liver diseases due to NAFLD. Global Burden of Disease. 2019. Accessed July 31, 2021. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
32. GBD Collaborator Network. Total burden related to NAFLD. *Lancet*. 2020;396:S206-S207.
33. GBD Collaborator Network. Cirrhosis and other chronic liver diseases due to NAFLD. Global Burden of Disease. 2019. Accessed August 1, 2021. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
34. GBD Collaborator Network. Total burden related to NAFLD. *Lancet*. 2020;396:S206-S207. <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/naflid-aggregate.pdf>
35. Díaz LA, Fuentes-López E, Ayares G, et al. The establishment of public health policies and the burden of non-alcoholic fatty liver disease in the Americas. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):552-559. doi:10.1016/S2468-1253(22)00008-5
36. Briseño-Bass P, Chávez-Pérez R, López-Zendejas M. Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(3):290-295. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.007>
37. Cantoral A, Contreras-Manzano A, Luna-Villa L, et al. Dietary Sources of Fructose and Its Association with Fatty Liver in Mexican Young Adults. *Nutrients*. 2019;11(3). doi:10.3390/nu11030522
38. Ruiz-Manriquez J, Olivas-Martinez A, Chávez-García LC, et al. Prevalence of Metabolic-associated Fatty Liver Disease in Mexico and Development of a Screening Tool: The MAFLD-S Score. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(3):352-358. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.12.011>
39. Denova-Gutiérrez E. Prevalence and predictors of elevated liver enzyme levels in Mexico: The Mexican National Health and Nutrition Survey, 2016. *Ann Hepatol*. Published online 2021.
40. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2022. Available from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
41. Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep*. 1836;1(476):485.
42. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD - Reconciling the present with the past. *JHEP Rep*. 2021;3(3):100261. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100261
43. Budd G. *On Diseases of the Liver*. Blanchard and Lea; 1853.
44. Virchow R. *Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology. Twenty Lectures Delivered in... 1858. Translated from the Second Edition of the Original by F. Chance. With Notes and Numerous Emendations Principally from MS. Notes of the Author, and Illustrated by... Engravings on Wood.*; 1860.
45. Frerichs F. A clinical treatise on diseases of the liver. *New Sydenham Society*. 1861;2.
46. Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol*. 1938;14(3):347-364.
47. Leevy CM. Fatty Liver: A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature. *Medicine*. 1962;41(3).

48. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-438.
49. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis.* 1986;8:283-298.
50. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20(6):594-598. doi:[https://doi.org/10.1016/0046-8177\(89\)90249-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(89)90249-9)
51. Matteoni\* CA, Younossi\* ZM, Gramlich‡ T, Boparai§ N, Liu|| YC, McCullough¶ AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-1419. doi:10.1016/S0016-5085(99)70506-8
52. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;42(3):641-649. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.20842>
53. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
54. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
55. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1875-1887. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.026
56. Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2013;57(4):1394-1406. doi:10.1002/hep.26225
57. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
58. Friedman LS. Hígado graso no alcohólico. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento 2021*. McGraw-Hill Education; 2021.
59. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2024;79(5). [https://journals.lww.com/hep/fulltext/2024/05000/metabolic\\_dysfunction\\_associated\\_steatotic\\_liver.23.aspx](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2024/05000/metabolic_dysfunction_associated_steatotic_liver.23.aspx)
60. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(1):69-99. doi:10.1016/j.rgmex.2018.11.007
61. Méndez-Sánchez N, Aguilar Olivos NE. Hígado graso no alcohólico. In: Méndez-Sánchez N, ed. *Gastroenterología, 3e*. McGraw-Hill Education; 2018.
62. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med.* 2022;73:529-544. doi:10.1146/annurev-med-042220-020407

63. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-1625.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.043
64. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5). [https://journals.lww.com/hep/fulltext/2017/05000/increased\\_risk\\_of\\_mortality\\_by\\_fibrosis\\_stage\\_in.16.aspx](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2017/05000/increased_risk_of_mortality_by_fibrosis_stage_in.16.aspx)
65. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265-1273. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027
66. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375. doi:10.1136/gutjnl-2020-322786
67. Roskilly A, Hicks A, Taylor EJ, Jones R, Parker R, Rowe IA. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2021;41(5):982-995. doi:https://doi.org/10.1111/liv.14749
68. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(4):643-654.e9. doi:https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014
69. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2). [https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/08000/diagnosis,\\_staging,\\_and\\_management\\_of.30.aspx](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/08000/diagnosis,_staging,_and_management_of.30.aspx)
70. Loomba R, Wong R, Frayssé J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(11):1149-1159. doi:10.1111/apt.15679
71. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-1864. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052
72. Pang Q, Zhang JY, Song SD, et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol*. 2015;21(5):1650-1662. doi:10.3748/wjg.v21.i5.1650
73. Tantanavipas S, Vallibhakara O, Sobhonslidsuk A, et al. Abdominal Obesity as a Predictive Factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Assessed by Ultrasonography and Transient Elastography in Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Women. Wada K, ed. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9047324. doi:10.1155/2019/9047324
74. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(2):275-284. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419

75. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
76. Samala N, Chalasani N. Drug-Induced Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(3):260-269. doi:10.1007/s11901-018-0418-6
77. Brauer M, Roth GA, Aravkin AY, et al. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990&#x2013;2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2162-2203. doi:10.1016/S0140-6736(24)00933-4
78. Tamakoshi A, Tamakoshi K, Lin Y, Yagyu K, Kikuchi S. Healthy lifestyle and preventable death: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Prev Med (Baltim)*. 2009;48(5):486-492. doi:https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2009.02.017
79. Danielsson J. Impacts of common factors of life style on serum liver enzymes. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11743. doi:10.3748/wjg.v20.i33.11743
80. Park EY, Lim MK, Oh JK, et al. Independent and Supra-Additive Effects of Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Metabolic Syndrome on the Elevation of Serum Liver Enzyme Levels. *PLoS One*. 2013;8(5):e63439-. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063439
81. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated Serum Alanine Aminotransferase and &#x3b3;-Glutamyltransferase and Mortality in the United States Population. *Gastroenterology*. 2009;136(2):477-485.e11. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.052
82. Nivukoski U, Niemelä M, Bloigu A, et al. Combined effects of lifestyle risk factors on fatty liver index. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):109. doi:10.1186/s12876-020-01270-7
83. Vázquez-Ortíz R, Denova-Gutiérrez E, Macías N, et al. Patrones dietarios: su asociación con Hígado Graso no Alcohólico en población de adultos de México. Cohorte de Trabajadores de la Salud.
84. Siddiqi Z, Karoli R, Fatima J, Khanduri S, Varshneya S, Ahmad SS. Soft Drinks Consumption and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(5):28-32.
85. Zhang S, Gu Y, Bian S, et al. Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(5):1265-1274. doi:10.1093/ajcn/nqaa380
86. Strain T, Flaxman S, Guthold R, et al. National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population-based surveys with 5&#x27;7 million participants. *Lancet Glob Health*. Published online July 1, 2024. doi:10.1016/S2214-109X(24)00150-5
87. Medina C, Janssen I, Campos I, Barquera S. Physical inactivity prevalence and trends among Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2006 and 2012. *BMC Public Health*. 2013;13:1063. doi:10.1186/1471-2458-13-1063
88. Rector RS, Thyfault JP. Does physical inactivity cause nonalcoholic fatty liver disease? *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1828-1835. doi:10.1152/jappphysiol.00384.2011

89. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.29367>
90. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):674-690. doi:10.1016/j.aohp.2020.09.006
91. Huang J, Ou W, Wang M, et al. MAFLD Criteria Guide the Subtyping of Patients with Fatty Liver Disease. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:491-501. doi:10.2147/RMHP.S285880
92. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305-315. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.013
93. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286-5296. doi:10.3748/wjg.v16.i42.5286
94. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol*. 2014;60(4):839-846. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.009
95. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of NAFLD and NASH in Adults and Children. In: ; 2016. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:249516530>
96. Martinou E, Pericleous M, Stefanova I, Kaur V, Angelidi AM. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2). doi:10.3390/diagnostics12020407
97. Lind L, Johansson L, Ahlström H, et al. Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population. *World J Hepatol*. 2020;12(4):149-159. doi:10.4254/wjh.v12.i4.149
98. Alkhoury N, McCullough AJ. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8 10:661-668. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:18543154>
99. Segura-Azuara N de los Á, Varela-Chinchilla CD, Trinidad-Calderón PA. MAFLD/NAFLD Biopsy-Free Scoring Systems for Hepatic Steatosis, NASH, and Fibrosis Diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8. doi:10.3389/fmed.2021.774079
100. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33
101. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-508. doi:10.1016/j.dld.2009.08.002
102. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):561-569. doi:10.1530/EJE-14-0112

103. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:26. doi:10.1186/1471-2261-5-26
104. Dai H, Wang W, Chen R, Chen Z, Lu Y, Yuan H. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:49. doi:10.1186/s12986-017-0206-2
105. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865-872. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.005
106. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
107. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. A New International Diabetes Federation Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2005;58(12):1371-1375. doi:10.1016/S1885-5857(06)60742-1
108. Jeong S, Kim K, Chang J, et al. Development of a simple nonalcoholic fatty liver disease scoring system indicative of metabolic risks and insulin resistance. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1414. doi:10.21037/atm-20-2951
109. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
110. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:1453290>
111. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, et al. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Publica Mex*. 2016;58(6):708-716. doi:10.21149/spm.v58i6.8299
112. Hernández-Alcaraz C, Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, et al. Submuestra para el análisis de enfermedades crónicas con biomarcadores, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. *Salud Publica Mex*. 2020;62(5):504-510. doi:10.21149/11306
113. Contreras D, González-Rocha A, Clark P, Barquera S, Denova-Gutiérrez E. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2023;28(1):100873. doi:<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100873>
114. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
115. Salgado ALF de A, Carvalho L de, Oliveira AC, Santos VN dos, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol*. 2010;47.
116. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models - A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. 1st ed. (Statistics for Biology and Health, ed.). Springer; 2009.
117. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55-63. doi:10.7326/M14-0697

118. Lazarus J V, Han H, Mark HE, et al. The global fatty liver disease Sustainable Development Goal country score for 195 countries and territories. *Hepatology*. 2023;78(3).  
[https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/09000/the\\_global\\_fatty\\_liver\\_disease\\_sustainable.21.aspx](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/09000/the_global_fatty_liver_disease_sustainable.21.aspx)
119. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023;402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6
120. Clark P, Contreras D, Ríos-Blancas MJ, et al. Análisis de la discapacidad por trastornos musculoesqueléticos en México de 1990 a 2021. *Gac Med Mex*. 2023;159(6):517-526. doi:10.24875/GMM.23000394
121. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031
122. Chen L. Overview of clinical prediction models. *Ann Transl Med*. 2020;8:71. doi:10.21037/atm.2019.11.121
123. Tun KM, Nouredin N, Nouredin M. Noninvasive tests in the evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: A review. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023;22(3).  
[https://journals.lww.com/cld/fulltext/2023/09000/noninvasive\\_tests\\_in\\_the\\_evaluation\\_of.6.aspx](https://journals.lww.com/cld/fulltext/2023/09000/noninvasive_tests_in_the_evaluation_of.6.aspx)
124. Ratziu V, Boursier J, de Ledinghen V, Anty R, Costentin C, Bureau C. Confirmatory biomarker diagnostic studies are not needed when transitioning from NAFLD to MASLD. *J Hepatol*. Published online 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.07.017

## Anexos

### Anexo 1.

Contreras D, González-Rocha A, Clark P, Barquera S, Denova-Gutiérrez E. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Nov 9]. *Ann Hepatol.* 2022;100873. doi:10.1016/j.aohep.2022.100873

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100873>

Reference: AOHEP 100873

Publication: *Annals of Hepatology* (2022)

PII: S1665-2681(22)00215-0

## Anexo 2.

Lazarus JV, Han H, Mark HE, et al. The global fatty liver disease Sustainable Development Goal country score for 195 countries and territories. *Hepatology*. 2023;78(3):911-928. doi:10.1097/HEP.0000000000000361

DOI: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000361>

Reference: HEP.0000000000000361

Publication: *Hepatology* (2023)

PII: [78\(3\):p 911-928](#)

## ORIGINAL ARTICLE

OPEN

# The global fatty liver disease Sustainable Development Goal country score for 195 countries and territories

Jeffrey V. Lazarus<sup>1,2,3,4</sup>  | Hannah Han<sup>5</sup> | Henry E. Mark<sup>2</sup>  |  
 Saleh A. Alqahtani<sup>6</sup> | Jörn M. Schattenberg<sup>7</sup>  | Joan B. Soriano<sup>8,9</sup> |  
 Trenton M. White<sup>1</sup>  | Shira Zelber-Sagi<sup>10,11</sup>  | M. Ashworth Dirac<sup>5,12</sup>  
 on behalf of the GBD Fatty Liver Disease Sustainable Development Goal Collaborators

<sup>1</sup>Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain<sup>2</sup>EASL International Liver Foundation, Geneva, Switzerland<sup>3</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain<sup>4</sup>CUNY Graduate School of Public Health and Health Policy (CUNY SPH), New York, New York, USA<sup>5</sup>Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, Washington, USA<sup>6</sup>Organ Transplant Center, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia<sup>7</sup>I. Department of Medicine, Metabolic Liver Research Program, University Medical Center, Mainz, Germany<sup>8</sup>Respiratory Department, Hospital Universitario de la Princesa; School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain<sup>9</sup>Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain<sup>10</sup>School of Public Health, University of Haifa, Haifa, Israel<sup>11</sup>Department of Gastroenterology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel<sup>12</sup>Department of Health Metrics Sciences, Department of Family Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA**Correspondence**

Jeffrey V. Lazarus, Barcelona Institute for  
 Global Health (ISGlobal), Calle del Rosellón  
 171, ENT-2, ES-08036 Barcelona, Spain.  
 Email: [jeffrey.lazarus@isglobal.org](mailto:jeffrey.lazarus@isglobal.org)

**Abstract**

**Background and Aims:** Fatty liver disease is highly prevalent, resulting in overarching wellbeing and economic costs. Addressing it requires comprehensive and coordinated multisectoral action. We developed a fatty liver disease Sustainable Development Goal (SDG) country score to provide insights into country-level preparedness to address fatty liver disease through a whole-of-society lens.

**Approach and Results:** We developed 2 fatty liver disease–SDG score sets. The first included 6 indicators (child wasting, child overweight, non-communicable disease mortality, a universal health coverage service coverage index, health worker density, and education attainment), covering 195 countries and territories between 1990 and 2017. The second included the aforementioned indicators plus an urban green space indicator, covering

**Abbreviations:** GBD, Global Burden of Disease; HDI, Human Development Index; NCD, noncommunicable disease; SDG, Sustainable Development Goal; UGS, urban green space; UHC, universal health coverage; UI, uncertainty interval.

Jeffrey V. Lazarus is lead author; M. Ashworth Dirac is senior author.

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, [www.hepjournal.com](http://www.hepjournal.com).

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Copyright © 2023 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

Gupta, Parham Habibzadeh, Adel Hajj Ali, Saeed S Hamid, Harapan Harapan, Sanam Hariri, Abbas M Hassan, Simon I Hay, Yuta Hiraie, Reza Homayounfar, Mohammad-Salar Hosseini, Sedighe Hosseini Shabanan, Vivian Chia-rong Hsieh, Junjie Huang, Salman Hussain, Segun Emmanuel Ibitoye, Olayinka Stephen Ilesanmi, Nahlah Elkudssiah Ismail, Chidozie C D Iwu, Linda Merin J, Shubha Jayaram, Bijay Mukesh Jeswani, Jost B Jonas, Abel Joseph, Jacek Jerzy Jozwiak, Ali Kabir, Ali Kabir, Vidya Kadashetti, Tesfaye K Kanko, Rami Kantar, Nitin Kapoor, Joonas H Kauppila, Moien AB Khan, Min Seo Kim, Carlo La Vecchia, Bagher Larjani, Yeong Yeh Lee, Lee-Ling Lim, Chun-Han Lo, Stefan Lorkowski, Jamal Majidpoor, Mohammad-Reza Malekpour, Yasaman Mansoori, Miquel Martorell, Alexios-Fotios A Mentis, Tuomo J Meretoja, Tomislav Mestrovic, Awoke Misganaw, Abdollah Mohammadian-Hafshejani, Ali H Mokdad, Jibrán Sualeh Muhammad, Efrén Murillo-Zamora, Christopher JL Murray, Mukhammad David Naimzada, Sreenivas Narasimha Swamy, Hasan Nasereldine, Zuhair S Natto, Robina Khan Niazi, Virginia Nuñez-Samudio, Bogdan Oancea, Antonio Olivas-Martinez, Jagadish Rao Padubidri, Seoyeon Park, Harsh K Patel, Venkata Suresh Patthipati, Gayatri Pemmasani, Simone Perna, Vivek Podder, Akila Prashant, Pradhun Ram, Indu Ramachandra Rao, Jefferson Antonio Buendia Rodriguez, Leonardo Roeveer, Gholamreza Roshandel, Umar Saeed, Amirhossein Sahebkar, Soumya Swaroop Sahoo, Abdallah M Samy, Chinmoy Sarkar, Danish Iltaf Satti, Allen Seylani, Elaheh Shaker, Parnian Shobeiri, Seyed Afshin Shorofi, Jasvinder A Singh, Paramdeep Singh, Anna Aleksandrovna Skryabina, Joan B Soriano, Majid Taheri, Ker-Kan Tan, Samar Tharwat, Bereket M Tigabu, Marco Vacante, Rohollah Valizadeh, Tommi Juhani Vasankari, Cong Wang, Song Wang, Nuwan Darshana Wickramasinghe, Mazyar Zahir, and Shira Zelber-Sagi: provided critical feedback on methods or results.

## ACKNOWLEDGMENTS

Jeffrey V. Lazarus and Trenton M. White acknowledge support to ISGlobal from the grant CEX2018-000806-S funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and the "Generalitat de Catalunya" through the CERCA Program, outside of the submitted work. M. Ashworth Dirac acknowledges support from the Global Public Goods Grant from Bill & Melinda Gates Foundation, outside of the submitted work. Aqeel Ahmad thanks the Deanship of Scientific Research at Shaqra University for supporting this work. Salman Hussain acknowledges support from the Operational Programme Research, Development and Education Project, Postdoc2MUNI (No. CZ.02.2.69/0.0/0.0/18\_053/0016952), outside of the submitted work. Virginia Nuñez-Samudio acknowledges support from

Panamá's La Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Senacyt), as a member of the Sistema Nacional de Investigación (SNI), outside of the submitted work. Jagadish Rao Padubidri acknowledges support from Kasturba Medical College, Mangalore, Manipal Academy of Higher Education, Manipal in supporting collaborative research, outside of the submitted work. Abdallah M Samy acknowledges the support from Ain Shams University and the Egyptian Fulbright Mission Program, outside of the submitted work.

## The GBD Fatty Liver Disease Sustainable Development Goal Collaborators

Jeffrey V. Lazarus<sup>1,2,3,4</sup>, Hannah Han<sup>5</sup>, Henry E. Mark<sup>2</sup>, Saleh A. Alqahtani<sup>6</sup>, Jörn M. Schattenberg<sup>7</sup>, Joan B. Soriano<sup>8,9</sup>, Trenton M. White<sup>1</sup>, Shira Zelber-Sagi<sup>10,11</sup>, M. Ashworth Dirac<sup>5,12</sup>, Amirali Aali<sup>13</sup>, Mohsen Abbasi-Kangevari<sup>14</sup>, Eman Abu-Gharbieh<sup>15</sup>, Osama Abu-Shawar<sup>16</sup>, Manik Aggarwal<sup>16</sup>, Bright Opoku Ahinkorah<sup>17</sup>, Aqeel Ahmad<sup>18</sup>, Ali Ahmadi<sup>19,20</sup>, Fares Alahdab<sup>21</sup>, Motasem Alkhayat<sup>16</sup>, Sami Almustanyir<sup>22,23</sup>, Hubert Amu<sup>24</sup>, Amir Anoushiravani<sup>25</sup>, Tahira Ashraf<sup>26</sup>, Bantalem Tilaye Tilaye Atinifu<sup>27</sup>, Sina Azadnajafabad<sup>14</sup>, Nayereh Baghchehgi<sup>28</sup>, Sara Bagherieh<sup>29</sup>, Mainak Bardhan<sup>30,31</sup>, Diana Fernanda Bejarano Ramirez<sup>32,33</sup>, Akshaya Srikanth Bhagavathula<sup>34</sup>, Neeraj Bhala<sup>35,36</sup>, Ajay Nagesh Bhat<sup>37</sup>, Mariah Malak Bilalaga<sup>37</sup>, Antonio Biondi<sup>39</sup>, Saeid Bitaraf<sup>40</sup>, Srinivasa Rao Bolla<sup>41</sup>, Antoine Boustany<sup>16</sup>, Daniela Calina<sup>42</sup>, Ismael R. Campos-Nonato<sup>43</sup>, Vijay, Kumar Chattu<sup>44,45</sup>, Sheng-Chia Chung<sup>46,47</sup>, Daniela Contreras<sup>48</sup>, Sandra Cortés<sup>49,50</sup>, Omar B. Da'ar<sup>51</sup>, Omid Dadras<sup>52,53</sup>, Xiaochen Dai<sup>5,54</sup>, Bardia Danaei<sup>55</sup>, Rupak Desai<sup>56</sup>, Shirin Djalalinia<sup>57</sup>, Deepa Dongarwar<sup>58</sup>, Haneil Larson Dsouza<sup>59,60</sup>, Temitope Cyrus Ekundayo<sup>61</sup>, Iman El Sayed<sup>62</sup>, Noha Mousaad Elemam<sup>63</sup>, Mohamed A. Elmonem<sup>64</sup>, Aisha Elsharkawy<sup>65</sup>, Sayeh Ezzikouri<sup>66</sup>, Amr Farwati<sup>67</sup>, Farshad Farzadfar<sup>14</sup>, Ginenus Fekadu<sup>68,69</sup>, Florian Fischer<sup>70</sup>, Tushar Garg<sup>71</sup>, Elena S. George<sup>72</sup>, Seyyed-Hadi Ghamari<sup>14,73</sup>, Mohammad Ghasemi Nour<sup>74</sup>, Amit Goel<sup>75</sup>, Mahaveer Golechha<sup>76</sup>, Pouya Goleij<sup>77</sup>, Vivek Kumar Gupta<sup>78</sup>, Parham Habibzadeh<sup>79</sup>, Adel Hajj Ali<sup>80</sup>, Saeed S. Hamid<sup>81</sup>, Harapan Harapan<sup>82</sup>, Sanam Hariri<sup>25,83</sup>, Maryam Hashemian<sup>25,84</sup>, Abbas M. Hassan<sup>85</sup>, Mohammed Bheser Hassen<sup>5,86</sup>, Simon I. Hay<sup>5,87</sup>, Yuta Hiraie<sup>88</sup>, Reza Homayounfar<sup>89,90</sup>, Mohammad-Salar Hosseini<sup>91</sup>, Sedighe Hosseini Shabanan<sup>92</sup>, Soodabeh Hoveidamanesh<sup>93</sup>, Vivian Chia-rong Hsieh<sup>94</sup>, Junjie Huang<sup>95</sup>, Salman Hussain<sup>96,97</sup>, Segun Emmanuel Ibitoye<sup>98</sup>, Olayinka Stephen Ilesanmi<sup>99,100</sup>, Nahlah Elkudssiah Ismail<sup>101</sup>, Chidozie CD Iwu<sup>102</sup>, Linda Merin J<sup>103</sup>, Elham Jamshidi<sup>104,105</sup>, Umesh Jayarajah<sup>106,107</sup>, Shubha Jayaram<sup>108</sup>, Bijay ghMukesh Jeswani<sup>109</sup>, Jost B. Jonas<sup>110,111</sup>, Abel Joseph<sup>16</sup>, Charity Ehimwenma Joshua<sup>112</sup>, Jacek Jerzy Jozwiak<sup>113</sup>, Ali Kabir<sup>114</sup>, Vidya Kadashetti<sup>115</sup>, Tesfaye K. Kanko<sup>116</sup>, Rami S

Education, Mangalore, Karnataka, India; <sup>38</sup>Department of Clinical Sciences, University of Sharjah, Sharjah, United Arab Emirates; <sup>39</sup>Department of General Surgery and Medical- Surgical Specialties, University of Catania, Catania, Italy; <sup>40</sup>Department of Biostatistics and Epidemiology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran; <sup>41</sup>Department of Biomedical Sciences, Nazarbayev University, Nur-Sultan City, Kazakhstan; <sup>42</sup>Department of Clinical Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Craiova, Romania; <sup>43</sup>Health and Nutrition Research Center, National Institute of Public Health, Cuernavaca, Mexico; <sup>44</sup>Department of Community Medicine, Datta Meghe Institute of Medical Sciences, Sawangi, Maharashtra, India; <sup>45</sup>Saveetha Medical College and Hospitals, Saveetha University, Chennai, India; <sup>46</sup>Department of Health Informatics, University College London, London, UK; <sup>47</sup>Health Data Research UK, London, UK; <sup>48</sup>Clinical Epidemiology, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico; <sup>49</sup>Department of Public Health, Pontifical Catholic University of Chile, Santiago, Chile; <sup>50</sup>Research Line in Environmental Exposures and Health Effects at Population Level, Centro de Desarrollo Urbano Sustentable (CEDEUS) [Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDIS)], Santiago, Chile; <sup>52</sup>Department of Health Systems Management, King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh, Saudi Arabia; <sup>52</sup>Section of Global Health and Rehabilitation, Western Norway University of Applied Sciences, Bergen, Norway; <sup>53</sup>Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway; <sup>54</sup>Department of Health Metrics Sciences, University of Washington, Seattle, Washington, USA; <sup>55</sup>Department of Medical Science, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>56</sup>Division of Cardiology, Atlanta Veterans Affairs Medical Center, Decatur, Georgia, USA; <sup>57</sup>Development of Research and Technology Center, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran; <sup>58</sup>Health Science Center, University of Texas, Houston, Texas, USA; <sup>59</sup>Forensic Medicine and Toxicology, Kasturba Medical College Mangalore, Manipal Academy of Higher Education, Mangalore, Karnataka, India; <sup>60</sup>Forensic Medicine and Toxicology, Kasturba Medical College Mangalore, Mangalore, Dakshina Kannada District, Karnataka, India; <sup>61</sup>Department of Biological Sciences, University of Medical Sciences, Ondo, Ondo, Nigeria; <sup>62</sup>Biomedical Informatics and Medical Statistics Department, Alexandria University, Alexandria, Egypt; <sup>63</sup>Sharjah Institute for Medical Research, University of Sharjah, Sharjah, United Arab Emirates; <sup>64</sup>Egypt Center for Research and Regenerative Medicine (ECRRM), Cairo, Egypt; <sup>65</sup>Department of Endemic Medicine and Hepatogastroenterology, Cairo University, Cairo, Egypt; <sup>66</sup>Department of Virology, Pasteur Institute of Morocco, Casablanca, Morocco; <sup>67</sup>Internal Medicine Department, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar; <sup>68</sup>School of Pharmacy, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; <sup>69</sup>Department of Pharmacy, Wollega University, Nekemte, Ethiopia; <sup>70</sup>Institute of Public Health, Charité Medical University Berlin, Berlin, Germany; <sup>71</sup>Department of Radiology, King Edward Memorial Hospital, Mumbai, Maharashtra, India; <sup>72</sup>Institute for Physical Activity and Nutrition, Deakin University, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>73</sup>Social Determinants of Health Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>74</sup>E-Learning Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; <sup>75</sup>Department of Hepatology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India; <sup>76</sup>Department of Health Systems and Policy Research, Indian Institute of Public Health, Gandhinagar, Gujarat, India; <sup>77</sup>Department of Genetics, Sana Institute of Higher Education, Sari, Iran; <sup>78</sup>Macquarie University, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>79</sup>School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA; <sup>80</sup>Heart, Vascular, Thoracic Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; <sup>81</sup>Department of Medicine, Aga Khan University, Karachi, Pakistan; <sup>82</sup>Medical Research Unit, Syiah Kuala University, Banda Aceh, Indonesia; <sup>83</sup>Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; <sup>84</sup>Biology Department, Utica University, Utica, New York, USA; <sup>85</sup>Department of Plastic Surgery, University of Texas, Houston, Texas, USA; <sup>86</sup>National Data Management Center for Health (NDMC), Ethiopian Public Health Institute, Addis Ababa, Ethiopia; <sup>87</sup>Department of Health Metrics Sciences, School of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA; <sup>88</sup>Division for Health Service Promotion, University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>89</sup>Non-communicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran; <sup>90</sup>National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>91</sup>Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran; <sup>92</sup>School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>93</sup>Burn Research Center, Shahid Motahari Hospital, Tehran, Iran; <sup>94</sup>Department of Health Services Administration, China Medical University, Taichung, Taiwan; <sup>95</sup>Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; <sup>96</sup>Czech National Centre for Evidence-Based Healthcare and Knowledge Translation, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>97</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>98</sup>Department of Health Promotion and Education, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; <sup>99</sup>Department of Community Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; <sup>100</sup>Department of Community Medicine, University College Hospital, Ibadan, Ibadan, Nigeria; <sup>101</sup>Department of Clinical

### **Anexo 3.**

#### Publicación

- GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [published correction appears in *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132]. *Lancet*. 2023;402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)

Reference: S0140-6736(23)01301-6

Publication: *Lancet* (2023)

PII: 402(10397):203–234

# Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021

GBD 2021 Diabetes Collaborators\*



## Summary

**Background** Diabetes is one of the leading causes of death and disability worldwide, and affects people regardless of country, age group, or sex. Using the most recent evidentiary and analytical framework from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD), we produced location-specific, age-specific, and sex-specific estimates of diabetes prevalence and burden from 1990 to 2021, the proportion of type 1 and type 2 diabetes in 2021, the proportion of the type 2 diabetes burden attributable to selected risk factors, and projections of diabetes prevalence through 2050.

**Methods** Estimates of diabetes prevalence and burden were computed in 204 countries and territories, across 25 age groups, for males and females separately and combined; these estimates comprised lost years of healthy life, measured in disability-adjusted life-years (DALYs; defined as the sum of years of life lost [YLLs] and years lived with disability [YLDs]). We used the Cause of Death Ensemble model (CODEm) approach to estimate deaths due to diabetes, incorporating 25 666 location-years of data from vital registration and verbal autopsy reports in separate total (including both type 1 and type 2 diabetes) and type-specific models. Other forms of diabetes, including gestational and monogenic diabetes, were not explicitly modelled. Total and type 1 diabetes prevalence was estimated by use of a Bayesian meta-regression modelling tool, DisMod-MR 2.1, to analyse 1527 location-years of data from the scientific literature, survey microdata, and insurance claims; type 2 diabetes estimates were computed by subtracting type 1 diabetes from total estimates. Mortality and prevalence estimates, along with standard life expectancy and disability weights, were used to calculate YLLs, YLDs, and DALYs. When appropriate, we extrapolated estimates to a hypothetical population with a standardised age structure to allow comparison in populations with different age structures. We used the comparative risk assessment framework to estimate the risk-attributable type 2 diabetes burden for 16 risk factors falling under risk categories including environmental and occupational factors, tobacco use, high alcohol use, high body-mass index (BMI), dietary factors, and low physical activity. Using a regression framework, we forecast type 1 and type 2 diabetes prevalence through 2050 with Socio-demographic Index (SDI) and high BMI as predictors, respectively.

**Findings** In 2021, there were 529 million (95% uncertainty interval [UI] 500–564) people living with diabetes worldwide, and the global age-standardised total diabetes prevalence was 6.1% (5.8–6.5). At the super-region level, the highest age-standardised rates were observed in north Africa and the Middle East (9.3% [8.7–9.9]) and, at the regional level, in Oceania (12.3% [11.5–13.0]). Nationally, Qatar had the world's highest age-specific prevalence of diabetes, at 76.1% (73.1–79.5) in individuals aged 75–79 years. Total diabetes prevalence—especially among older adults—primarily reflects type 2 diabetes, which in 2021 accounted for 96.0% (95.1–96.8) of diabetes cases and 95.4% (94.9–95.9) of diabetes DALYs worldwide. In 2021, 52.2% (25.5–71.8) of global type 2 diabetes DALYs were attributable to high BMI. The contribution of high BMI to type 2 diabetes DALYs rose by 24.3% (18.5–30.4) worldwide between 1990 and 2021. By 2050, more than 1.31 billion (1.22–1.39) people are projected to have diabetes, with expected age-standardised total diabetes prevalence rates greater than 10% in two super-regions: 16.8% (16.1–17.6) in north Africa and the Middle East and 11.3% (10.8–11.9) in Latin America and Caribbean. By 2050, 89 (43.6%) of 204 countries and territories will have an age-standardised rate greater than 10%.

**Interpretation** Diabetes remains a substantial public health issue. Type 2 diabetes, which makes up the bulk of diabetes cases, is largely preventable and, in some cases, potentially reversible if identified and managed early in the disease course. However, all evidence indicates that diabetes prevalence is increasing worldwide, primarily due to a rise in obesity caused by multiple factors. Preventing and controlling type 2 diabetes remains an ongoing challenge. It is essential to better understand disparities in risk factor profiles and diabetes burden across populations, to inform strategies to successfully control diabetes risk factors within the context of multiple and complex drivers.

**Funding** Bill & Melinda Gates Foundation.

**Copyright** © 2023 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

*Lancet* 2023; 402: 203–34

Published Online

June 22, 2023

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at [thelancet.com](https://www.thelancet.com) on September 28, 2023

See [Comment](#) page 163

\*Collaborators are listed at the end of the Article

Correspondence to:  
Dr Kanyin Liane Ong,  
Institute for Health Metrics  
and Evaluation,  
University of Washington,  
Seattle, WA 98195, USA  
[ongl@uw.edu](mailto:ongl@uw.edu)

in every country and territory, age group, and in both males and females. Diabetes was already a substantial concern in 2021 and is set to become an even greater public health issue over the coming three decades, with no effective mitigation strategy currently in place. We need to urgently identify solutions that will limit population increases in risk factors for diabetes, otherwise the advance of the disease is likely to continue unabated. At the same time, we must enhance and expand access to better diabetes care to limit the complications associated with the disease. Differences between type 1 and type 2 diabetes with respect to risk factor profiles and underlying pathophysiology highlight the necessity to report type-specific diabetes both separately and together, given that hyperglycaemia leads to similar complications for both types. Although type 2 diabetes can in some cases be prevented and management of hyperglycaemia has the potential to improve outcomes, the disease continues to be a major public health problem due to high rates of obesity that place an increasing burden on individuals and health-care systems alike.

#### GBD 2021 Diabetes Collaborators

Kanyin Liane Ong, Lauryl K Stafford, Susan A McLaughlin, Edward J Boyko, Stein Emil Vollset, Amanda E Smith, Bronte E Dalton, Joe Duprey, Jessica A Cruz, Hailey Hagins, Paulina A Lindstedt, Amirali Aali, Yohannes Habtegiorgis Abate, Melsew Dagne Abate, Mohammadreza Abbasian, Zeinab Abbasi-Kangevari, Mohsen Abbasi-Kangevari, Samar Abd ElHafeez, Rami Abd-Rabu, Deldar Morad Abdulah, Abu Yousuf Md Abdullah, Vida Abedi, Hassan Abidi, Richard Gyan Aboagye, Hassan Abolhassani, Eman Abu-Gharbieh, Ahmed Abu-Zaid, Tigist Demissew Adane, Denberu Eshetie Adane, Isaac Yeboah Addo, Oyelola A Adegbeye, Victor Adekanmbi, Abiola Victor Adepoju, Qorinah Estiningtyas Sakilah Adnani, Rotimi Felix Afolabi, Gina Agarwal, Zahra Babaei Aghdam, Marcela Agudelo-Botero, Constanza Elizabeth Aguilera Arriagada, Williams Agyemang-Duah, Bright Opoku Ahinkorah, Danish Ahmad, Rizwan Ahmad, Sajjad Ahmad, Aqeel Ahmad, Ali Ahmadi, Keivan Ahmadi, Ayman Ahmed, Ali Ahmed, Luai A Ahmed, Syed Anees Ahmed, Ahmad Ajami, Rufus Olusola Akinyemi, Hanadi Al Hamad, Syed Mahfuz Al Hasan, Tareq Mohammed Al Al-Ahdal, Tariq A Alalwan, Ziyad Al-Aly, Mohammad T AlBataineh, Jacqueline Elizabeth Alcalde-Rabanal, Sharifullah Alemi, Hassam Ali, Tahereh Alinia, Syed Mohamed Aljunid, Sami Almoustanyir, Rajaa M Al-Raddadi, Nelson Alvis-Guzman, Firehiwot Amare, Edward Kwabena Ameyaw, Sohrab Amiri, Ganiyu Adeniyi Amusa, Catalina Liliana Andrei, Ranjit Mohan Anjana, Adnan Ansar, Golnoosh Ansari, Alireza Ansari-Moghaddam, Anayochukwu Edward Anyasodor, Jalal Arabloo, Aleksandr Y Aravkin, Demelash Areda, Hidayat Arifin, Mesay Arkew, Benedetta Armocida, Johan Årnlöv, Anton A Artamonov, Judie Arulappan, Raphael Taiwo Aruleba, Ashokan Arumugam, Zahra Aryan, Mulu Tiruneh Asemu, Mohammad Asghari-Jafarabadi, Elaheh Askari, Daniel Asmelash, Thomas Astell-Burt, Mohammad Athar, Seyyed Shamsadin Athari, Maha Moh'd Wahbi Atout, Leticia Avila-Burgos, Ahmed Awaisu, Sina Azadnajafabad, Darshan B B, Hassan Babamohamadi, Muhammad Badar, Alaa Badawi, Ashish D Badiye, Nayereh Baghchehghi, Nasser Bagheri, Sara Bagherieh, Sulaiman Bah, Saeed Bahadory, Ruhai Bai, Atif Amin Baig, Ovidiu Constantin Baltatu, Hamid Reza Baradaran, Martina Barchitta, Mainak Bardhan, Noel C Barengo, Till Winfried Bärnighausen, Mark Thomaz Ugliara Barone, Francesco Barone-Adesi, Amadou Barrow, Hamideh Bashiri, Afisu Basiru, Sanjay Basu, Saurav Basu, Abdul-Monim Mohammad Batiha, Kavita Batra,

Mulat Tirfie Bayih, Nebiyu Simegnaw Bayileyeegn, Amir Hossein Behnoush, Alehegn Bekele Bekele, Melaku Ashagrie Belete, Uzma Iqbal Belgami, Luis Belo, Derrick A Bennett, Isabela M Bensenor, Kidanemariam Berhe, Alemshet Yirga Berhie, Sonu Bhaskar, Ajay Nagesh Bhat, Jasvinder Singh Bhatti, Boris Bikbov, Faig Bilal, Bagas Suryo Bintoro, Saeid Bitaraf, Veera R Bitra, Vesna Bjegovic-Mikanovic, Virginia Bodolica, Archith Boloor, Michael Brauer, Javier Brazo-Sayavera, Hermann Brenner, Zahid A Butt, Daniela Calina, Luciana Aparecida Campos, Ismael R Campos-Nonato, Yin Cao, Chao Cao, Josip Car, Márcia Carvalho, Carlos A Castañeda-Orjuela, Ferrán Catalá-López, Ester Cerin, Joshua Chadwick, Eeshwar K Chandrasekar, Gashaw Sisay Chanie, Jaykaran Charan, Vijay Kumar Chattu, Kirti Chauhan, Huzaifa Ahmad Cheema, Endeshaw Chekol Abebe, Simiao Chen, Nicolas Cherbuin, Fatemeh Chichagi, Saravana Babu Chidambaram, William C S Cho, Sonali Gajanan Choudhari, Rajiv Chowdhury, Enayet Karim Chowdhury, Dinh-Toi Chu, Isaac Sunday Chukwu, Sheng-Chia Chung, Kaleb Coberly, Alyssa Columbus, Daniela Contreras, Ewerton Cousin, Michael H Crique, Natália Cruz-Martins, Sarah Cuschieri, Bashir Dabo, Omid Dadras, Xiaochen Dai, Albertino Antonio Moura Damasceno, Rakhi Dandona, Lalit Dandona, Saswati Das, Ana Maria Dascalu, Nihar Ranjan Dash, Mohsen Dashti, Claudio Alberto Dávila-Cervantes, Vanessa De la Cruz-Góngora, Gebiso Roba Debele, Kourosh Delpasand, Fitsum Wolde Demisse, Getu Debalkie Demisse, Xinlei Deng, Edgar Denova-Gutiérrez, Salil V Deo, Emina Dervisević, Hardik Dineshbhai Desai, Aragaw Tesfaw Desale, Anteneh Mengist Dessie, Fikreab Desta, Syed Masudur Rahman Dewan, Sourav Dey, Kuldeep Dharma, Meghnath Dhimal, Nancy Diao, Daniel Diaz, Monica Dinu, Mengistie Dires, Shirin Djalalinia, Linh Phuong Doan, Deepa Dongarwar, Francisco Winter dos Santos Figueiredo, Bruce B Duncan, Siddhartha Dutta, Arkadiusz Marian Dziedzic, Hisham Atan Edinur, Michael Ekholuenetale, Temitope Cyrus Ekundayo, Islam Y Elgendy, Muhammed Elhadi, Waseem El-Huneidi, Omar Abdelsadek Abdou Elmeligy, Mohamed A Elmonem, Destaw Endeshaw, Hawi Leul Esayas, Habitu Birhan Eshetu, Farshid Etaee, Ibtihal Fadhil, Adeniyi Francis Fagbamigbe, Ayesha Fahim, Shahab Falahi, MoezAlIslam Ezzat Mahmoud Faris, Hossein Farrokhpour, Farshad Farzadfar, Ali Fatehizadeh, Ghazal Fazli, Xiaoqi Feng, Tomas Y Ferede, Florian Fischer, David Flood, Ali Forouhari, Roham Foroumadi, Masoumeh Foroutan Koudehi, Abhay Motiramji Gaidhane, Santosh Gaihe, Abduzhapparg Gaipov, Yaseen Galali, Balasankar Ganesan, M A Garcia-Gordillo, Rupesh K Gautam, Mesfin Gebrehiwot, Kahu Gebrekirstos Gebrekidan, Teferi Gebru Gebremeskel, Lemma Getacher, Fataneh Ghadirian, Seyyed-Hadi Ghamari, Mohammad Ghasemi Nour, Fariba Ghassemi, Mahaveer Golechha, Pouya Goleij, Davide Golinelli, Sameer Vali Gopalani, Habtamu Alganah Guadie, Shi-Yang Guan, Temesgen Worku Gudayu, Rafael Alves Guimaraes, Rashid Abdi Guled, Rajeev Gupta, Kartik Gupta, Veer Bala Gupta, Vivek Kumar Gupta, Bishal Gyawali, Rasool Haddadi, Najah R Hadi, Teklehaimanot Gerezher Haile, Ramtin Hajibeygi, Arvin Haj-Mirzaian, Rabih Halwani, Samer Hamidi, Graeme J Hankey, Md Abdul Hannan, Shafiqul Haque, Hamid Harandi, Netanja I Harlianto, S M Mahmudul Hasan, Syed Shahzad Hasan, Hamidreza Hasani, Soheil Hassanipour, Mohammed Bheser Hassen, Johannes Haubold, Khezra Hayat, Golnaz Heidari, Mohammad Heidari, Kamran Hessami, Yuta Hiraike, Ramesh Holla, Sahadat Hossain, Md Shakhaoat Hossain, Mohammad-Salar Hosseini, Mehdi Hosseinzadeh, Hassan Hosseinzadeh, Junjie Huang, Md Nazmul Huda, Salman Hussain, Hong-Han Huynh, Bing-Fang Hwang, Segun Emmanuel Ibitoye, Nayu Ikeda, Irena M Ilic, Milena D Ilic, Leeberk Raja Inbaraj, Afrin Iqbal, Sheikh Mohammed Shariful Islam, Rakibul M Islam, Nahlah Elkudssiah Ismail, Hiroyasu Iso, Gaetano Isola, Ramaiah Itumalla, Masao Iwagami, Chidozie C D Iwu, Ihoghosa Osamuyi Iyamu, Asefa N Iyasu, Louis Jacob, Abdollah Jafarzadeh, Haitham Jahrami, Rajesh Jain, Chinwe Jaja, Zahra Jamalpoor, Elham Jamshidi, Balamurugan Janakiraman, Krishnamurthy Jayanna, Sathish Kumar Jayapal, Shubha Jayaram, Ranil Jayawardena, Rime Jebai, Wonjeong Jeong, Yinzi Jin,

- Padjadjaran (Padjadjaran University), Bandung, Indonesia; Department of Epidemiology and Medical Statistics (R F Afolabi PhD, M Ekholueneale MSc, A F Fagbamigbe PhD), Institute for Advanced Medical Research and Training (R O Akinyemi PhD), Faculty of Public Health (M Ekholueneale MSc, I I Olufadewa MHS), Department of Health Promotion and Education (S E Ibitoye MPH), College of Medicine (A P Okekunle PhD), Department of Medicine (Prof M O Owolabi DrM), University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; Department of Family Medicine (Prof G Agarwal PhD), McMaster University, Hamilton, ON, Canada; Medical Imaging Sciences Research Team (Z B Aghdam MD), Department of Radiology (M Dashti MD, M Mirza-Aghazadeh-Attari MD, A Zarrintan MD), Research Center for Evidence-Based Medicine (M Hosseini MD), Cardiovascular Research Center (M Rahimi MD), Department of Immunology (M Soltani-Zangbar MSc), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran; Center for Policy, Population & Health Research (Prof M Agudelo-Botero PhD), **Clinical Epidemiology (D Contreras MD), University of Mexico, Mexico City, Mexico; Unidad de Emergencia Adulto (C E Aguilera Arriagada MD), Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago de Chile, Chile; Department of Geography and Planning (W Agyemang-Duah MSc), Queen's University, Kingston, ON, Canada; School of Public Health (B O Ahinkorah MPhil), School of Computing Sciences (Prof J Sun PhD), University of Technology Sydney, Sydney, NSW, Australia; Health Research Institute (D Ahmad PhD, N Bagheri PhD), University of Canberra, Canberra, ACT, Australia; Public Health Foundation of India, Gandhinagar, India (D Ahmad PhD); Department of Natural Products and Alternative Medicine (R Ahmad PhD), Department of Public Health (Prof S Bah PhD), Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Saudi Arabia; Department of Health and Biological Sciences (S Ahmad PhD), Abasyn University, Peshawar, Pakistan; Department of Medical Biochemistry (A Ahmad PhD), Department of Pharmacology (M Tabish MPharm), Shaqra University, Shaqra, Saudi Arabia; Department of Epidemiology and Biostatistics (A Ahmadi PhD, A Mohammadian-Hafshejani PhD), Community-Oriented Nursing Midwifery Research Center (M Heidari PhD), Department of Nursing (R Masoudi PhD), Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran; School of Public Health (K Ahmadi PhD, S Basu PhD), Department of Primary Care and Public Health (J Car PhD, Prof A Majeed MD, R Palladino MD, Prof S Rawaf MD), Department of Surgery and Cancer (Prof E Mossialos PhD), Imperial College London, London, UK; Institute of Endemic Diseases (A Ahmed MSc), University of Khartoum, Khartoum, Sudan; Swiss Tropical and Public Health Institute (A Ahmed MSc), University of Basel, Basel, Switzerland; School of Pharmacy (A Ahmed MPhil, S W H Lee PhD), Monash University, Bandar Sunway, Malaysia; Department of Pharmacy (A Ahmed MPhil), Quaid I Azam University Islamabad, Islamabad, Pakistan; Institute of Public Health (L A Ahmed PhD), Family Medicine Department (M A Khan MSc), College of Medicine and Health Sciences (J Nauman PhD), United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates; Brody School of Medicine (S Ahmed PhD), Department of Internal Medicine (H Ali MD), East Carolina University, Greenville, NC, USA; Department of Food and Nutrition Policy and Planning Research (M Ajami PhD), National Institute of Nutrition, Tehran, Iran; Institute of Neuroscience (R O Akinyemi PhD), Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; Geriatric and Long Term Care Department (H Al Hamad MD, B Sathian PhD), Rumailah Hospital (H Al Hamad MD), Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar; Clinical Research Support Center (S Al Hasan PhD), Kagawa University Hospital, Miki-cho, Japan; Institute of Global Health (T M A Al-Ahdal MPH), Eijkman Institute for Molecular Biology, Heidelberg, Germany; Department of Biology (T A Alalwan PhD), University of Bahrain, Sakhr, Bahrain; John T. Milliken Department of Internal Medicine (Z Al-Aly MD), Department of Surgery (Y Cao DSc, C Wang MPH), Program in Physical Therapy (C Cao MPH), Brown School (C Wang MPH), Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA; Clinical Epidemiology Center (Z Al-Aly MD), US Department of Veterans Affairs (VA), St. Louis, MO, USA; Department of Molecular Biology and Genetics (Prof M T AlBataineh PhD, Prof M Rahmani PhD), Department of Pharmacology & Therapeutics (Prof O C Baltatu PhD), Department of Epidemiology and Population Health (A Oulhaj PhD), Center for Biotechnology (Prof M Rahmani PhD), Khalifa University, Abu Dhabi, United Arab Emirates; Center for Health Systems Research (J E Alcalde-Rabanal PhD, L Avila-Burgos Sc D), Health and Nutrition Research Center (I R Campos-Nonato PhD), Center for Evaluation and Surveys Research (V De la Cruz-Góngora PhD), Center for Nutrition and Health Research (E Denova-Gutiérrez DSc), National Institute of Public Health, Cuernavaca, Mexico; Global Health Entrepreneurship (S Alemi PhD), Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; Department of Internal Medicine (H Ali MD), Brody School of Medicine, Greenville, NC, USA; Metabolic Liver Disease Research Center (T Alinia PhD), School of Medicine (S Bagherieh BSc), Department of Environmental Health Engineering (A Fatehizadeh PhD, E Taheri PhD), Department of Ophthalmology (A Forouhari MD), Emergency Department (A Forouhari MD), Department of Biology (M Meshkat MSc), Department of Physiology (H Rezaeizadeh PhD), Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Department of Health Policy and Management (Prof S M Aljunid PhD), Kuwait University, Kuwait, Kuwait; International Centre for Casemix and Clinical Coding (Prof S M Aljunid PhD), National University of Malaysia, Bandar Tun Razak, Malaysia; Ministry of Health, Riyadh, Saudi Arabia (S Almustanyir MD); Department of Community Medicine (R M Al-Raddadi PhD), Pediatric Dentistry Department (Prof O A A Elmeligy PhD), Rabigh Faculty of Medicine (A A Malik PhD), Department of Dental Public Health (Z S Natto DrPH), King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia; Research Group in Hospital Management and Health Policies (Prof N Alvis-Guzman PhD), Universidad de la Costa (University of the Coast), Barranquilla, Colombia; Research Group in Health Economics (Prof N Alvis-Guzman PhD), University of Cartagena, Cartagena, Colombia; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy (F Amare MSc), Department of Anatomy (Y T Zikarg MSc), Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia; School of Graduate Studies (E K Ameyaw MPhil), Lingnan University, Hong Kong, China; Quran and Hadith Research Center (S Amiri PhD), Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Department of Medicine (G A Amusa MD), University of Jos, Jos, Nigeria; Department of Internal Medicine (G A Amusa MD), Jos University Teaching Hospital, Jos, Nigeria; Cardiology Department (C Andrei PhD), Ophthalmology Department (A Dascalu PhD), Department of Anatomy and Embryology (R I Negoai PhD), Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases (A Pantea Stoian PhD), Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; Department of Diabetology (R M Anjana PhD), Madras Diabetes Research Foundation, Chennai, India; School of Nursing and Midwifery (A Ansari PhD, M Rahman PhD), Department of Public Health (Prof C Liu PhD), La Trobe University, Melbourne, VIC, Australia; Special Interest Group International Health (A Ansari PhD), Public Health Association of Australia, Canberra, ACT, Australia; Department of Radiology (G Ansari MD, A Mohseni MD), Department of Biostatistics (A Columbus MS), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; Department of Epidemiology and Biostatistics (Prof A Ansari-Moghaddam PhD), Health Promotion Research Center (H Okati-Aliabad PhD), Department of Biochemistry (S Sargazi PhD), Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran; School of Dentistry and Medical Sciences (A E Anyasodor PhD), Charles Sturt University, Orange, NSW, Australia; Health Management and Economics Research Center (J Arabloo PhD), Department of Epidemiology (Prof H Baradaran PhD), Minimally Invasive Surgery Research Center (A Kabir MD, S Salahi MD), Trauma and Injury Research Center (M Taheri PhD), Department of Epidemiology and Biostatistics (A Tyuri MSc), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (M Moradi MD); College of Art and Science (D Areeda PhD), Ottawa University, Surprise, AZ, USA; College of Liberal Arts and Sciences (D Areeda PhD), Arizona State University, Tempe, AZ, USA; Department of Medical Surgical Nursing (H Arifin MSc), Padjadjaran University, Bandung, Indonesia; Department of Medical Laboratory Sciences (M Arkew MSc), Haramaya University, Haramaya, Ethiopia; Department of Cardiovascular, Endocrine-metabolic Diseases and Aging (B Armocida MSc), National Institute of Health, Rome, Italy;**

## **Anexo 4**

### Publicación

- Patricia Clark, Daniela Contreras, María J. Ríos-Blancas, Jaimie D. Steinmetz, Liane Ong, Garland T. Culbreth, Hailey Lenox, Carlos F. Mendoza, Christian Razo. Analysis of musculoskeletal disorders-associated disability in Mexico from 1990 to 2021. Gac Med Mex. 2023 159:517-526. doi: 10.24875/GMM.23000394

DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.23000394>

Reference: GMM.23000394

Publication: Gac Med Mex (2023)

PII: 159:517-526

## Análisis de la discapacidad por trastornos musculoesqueléticos en México de 1990 a 2021

Patricia Clark,<sup>1,2</sup> Daniela Contreras,<sup>2,3</sup> María J. Ríos-Blancas,<sup>4,5\*</sup> Jaimie D. Steinmetz,<sup>6</sup> Liane Ong,<sup>6</sup> Garland T. Culbreth,<sup>6</sup> Hailey Lenox,<sup>6</sup> Carlos F. Mendoza,<sup>2,7</sup> y Christian Razo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León, México; <sup>4</sup>Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México; <sup>5</sup>Fundación "Carlos Slim", Ciudad de México, México; <sup>6</sup>Instituto para la Métrica y Evaluación de la Salud, Universidad de Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos; <sup>7</sup>Programa de Maestrías y Doctorados en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** Los trastornos musculoesqueléticos (TME) afectan a 1710 millones de personas en todo el mundo y es la principal causa de discapacidad. **Objetivo:** Analizar los años vividos con discapacidad (AVD) por TME en México entre 1990 y 2021. **Material y métodos:** Con las estimaciones del estudio de la Carga Global de la Enfermedad 2021 se analizaron los AVD por TME y sus seis categorías: osteoartritis, artritis reumatoide, gota, dolor cervical, lumbalgia y otros TME. Se evaluaron patrones y tendencias del número, tasa cruda y tasa estandarizada por edad de los AVD a nivel nacional, estatal, por grupos de edad y sexo. **Resultados:** Los TME constituyeron la principal causa de AVD en México entre 1990 y 2021, con un incremento de 57.3 %; pasaron de 1458.4 a 2293.7 por 100 000 habitantes. La lumbalgia (840.6 AVD) destacó con la mayor tasa en 2021 y la osteoartritis, con el mayor incremento. Los TME se incrementaron con la edad y, con excepción de la gota, afectaron más a las mujeres. **Conclusiones:** De 1990 a 2021, los TME constituyeron la principal causa de AVD en México, con mayor impacto en adultos y mujeres. Los TME se evidencian desde edades tempranas, de ahí la necesidad de intervenciones continuas para preservar la calidad de vida.

**PALABRAS CLAVE:** Artritis reumatoide. Dolor de cuello. Gota. Lumbalgia. Osteoartritis. Trastornos musculoesqueléticos.

### Analysis of musculoskeletal disorders-associated disability in Mexico from 1990 to 2021

### Abstract

**Background:** Musculoskeletal disorders (MSD) affect 1.71 billion people worldwide and are the leading cause of disability. **Objective:** To analyze the years lived with disability (YLD) attributed to MSD in Mexico between 1990 and 2021. **Material and methods:** With estimates from the Global Burden of Disease 2021 study, the YLDs due to MSD and their six categories were analyzed, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gout, neck pain, low back pain, as well as other MSDs. Patterns and trends in the number, crude rate, and YLD age-standardized rate were evaluated at the national and state levels, as well as by age group and gender. **Results:** MSDs were the main cause of YLDs in Mexico between 1990 and 2021, with an increase of 57.3%, going from 1,458.4 to 2,293.7 per 100,000 population. Low back pain (840.6 YLD) showed the highest rate in 2021, while osteoarthritis had the largest increase. MSDs increased with age and, except for gout, affected women more often. **Conclusions:** From 1990 to 2021, MSDs were the main cause of YLDs in Mexico, with a higher impact on adults and women. MSDs can appear early in life, hence the need for continuous interventions in order to preserve quality of life.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis. Neck pain. Gout. Low back pain. Osteoarthritis. Musculoskeletal disorders.

### \*Correspondencia:

María J. Ríos-Blancas

E-mail: mariajesus14@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-09-2023

Fecha de aceptación: 23-10-2023

DOI: 10.24875/GMM.23000394

Gac Med Mex. 2023;159:517-526

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Anexo 5.

Estancia en Investigación en el **Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud** de la Universidad de Washington.

UNIVERSITY of WASHINGTON



October 17, 2022

To Whom it May Concern,

I am pleased to write this letter confirming the intention of the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) at the University of Washington (UW) in Seattle, USA, to host Dr. Daniela Contreras Estrada from the National Autonomous University of Mexico. Work scope during their visit will include collaboration with IHME faculty on risk factors associated with non-alcoholic fatty liver in the Mexican adult population under the supervision of Dr. Rafael Lozano.

IHME was established at the University of Washington in Seattle in 2007. Our mission is to improve health through better health evidence. We are dedicated to guiding health policy with advanced comparative metrics on population health and impartial research efforts unimpeded by political, financial or other types of interference. IHME works with a broad network of researchers, statisticians and policymakers, and invites the public to be a part of this collaboration in order to share the knowledge through data visualization, policy discussions and data visualization. We have a long-standing tradition of hosting scholars with our global partners, thereby promoting scientific knowledge and exchange. Many of these academic exchanges have resulted in countries' greater involvement in burden of disease results, such as the publication of country-specific research articles and even new partnership agreements with government organizations.

Throughout Dr. Contreras Estrada's visit, we would plan to collaborate on analytic and research methods unique to our field of health metrics sciences, and to produce peer-reviewed scientific articles to help organizations develop better clinical guidelines regarding risk factors associated with non-alcoholic fatty liver in the Mexican adult population. In addition, Dr. Contreras Estrada will have the opportunity to gain experience on working with Global Burden of Disease projects related to the impact of liver disease.

At IHME, Dr. Lozano and team have been examining similar questions at local, national, and global scales. Dr. Lozano leads the Global Burden of Disease (GBD) and its major extensions study at IHME. This team uses innovative methodology and statistical modeling to estimate potential trajectories in health and the drivers of health to guide long-term investments and policy implementations. As such, we anticipate that Dr. Contreras Estrada planned areas of inquiry would be extremely well-aligned with IHME's work. During the visit, Dr. Contreras Estrada's doctoral training would be enhanced by learning about - and implementing and building upon, as relevant - the complex statistical techniques and modeling approaches that are currently in use at IHME. In addition, collaboration with Dr. Contreras Estrada and colleagues from the National Autonomous University of Mexico would be mutually beneficial to further our research, as well as access to unique multinational dataset of information from several health registers.

As a part of this work, Dr. Contreras Estrada will have the ability to operate during IHME's working hours and collaborate with staff in-person for research team meetings and drive forward work together with the faculty, Research Manager, Research Analysts, and Postdoctoral Scholars as available. As a part of the visit, they will

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION

3980 15th Ave. NE  
Seattle, Washington 98195 USA

TEL +1 206 897 2800 FAX +1 206 897 2899  
[www.healthdata.org](http://www.healthdata.org)

also be encouraged to engage in various activities and events organized by IHME, such as seminars, workshops, lectures and social events. We will also provide access to workspace within the Hans Rosling Center for Population Health currently housing the IHME. We will provide temporary desk space and basic technical support during the visit. Access to IHME data are at the discretion of the supervisor, depending on the nature of the work, however, IHME provides flexible options to visiting scholars, such as virtual desktops and limited access, that allow the scholar to complete the work with sufficient resources. Please note that access to any IHME infrastructure or data typically ends concurrent to the position end date, with limited exceptions. Visiting scholars are expected to abide by all IHME and University of Washington policies (e.g., infrastructure use, data security, intellectual property). This is a courtesy invitation contingent on award of Fulbright Scholarship; IHME will not provide any funding or salary.

As of the date of this letter, the University of Washington requires all positions of this type who will be physically present at a building on site to provide full proof of vaccination against COVID-19. Acceptable proof of full vaccination includes CDC COVID-19 Vaccination Record Card or photo of the card, documentation of vaccination from a health care provider or electronic health record, state immunization information system record, or for an individual who was vaccinated outside of the United States, a reasonable equivalent of any of the above. Both sides of the document should be included.

During the stay, visitor will gain access to all facilities and services enjoyed by employees at the University of Washington. You will also receive a contact that will provide information and support your stay at the IHME. We anticipate that this visit would take place for 3 months starting on January 9, 2023. Should the COVID-19 pandemic, or other unforeseen restrictions to travel, affect our ability to use IHME facilities or the timing of this visit, IHME is open to the discussion of alternatives.

We believe that hosting Dr. Daniela Contreras Estrada is a valuable step towards international collaboration in the health science field. Please let us know if you have any further questions.

Sincerely,



Emmanuela Gakidou, PhD  
Associate Chair for Academic Programs  
Professor, Department of Health Metrics Sciences  
Senior Director, Organizational Development and Training  
Institute for Health Metrics and Evaluation | University of Washington



April 27, 2023

To Whom It May Concern:

This letter is to confirm that the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) at the University of Washington (UW) in Seattle, USA, hosted Dr. Daniela Contreras Estrada from the National Autonomous University of Mexico from January 31st to April 28th 2023. The work scope during their visit will include collaboration with IHME faculty on risk factors associated with non-alcoholic fatty liver in the Mexican adult population under the supervision of Dr. Rafael Lozano.

IHME was established at the University of Washington in Seattle in 2007. Our mission is to improve health through better health evidence. We are dedicated to guiding health policy with advanced comparative metrics on population health and impartial research efforts unimpeded by political, financial, or other types of interference. IHME works with a broad network of researchers, statisticians, and policymakers, and invites the public to be a part of this collaboration in order to share knowledge through data visualization, policy discussions, and data visualization. We have a long-standing tradition of hosting scholars with our global partners, thereby promoting scientific knowledge and exchange. Many of these academic exchanges have resulted in countries' greater involvement in burden of disease results, such as the publication of country-specific research articles and even new partnership agreements with government organizations.

As a part of his visit at IHME Dr. Contreras Estrada have had the opportunity to operate during IHME's working hours and collaborate with staff in-person for research team meetings and drive forward work together with the faculty, Research Manager, Research Analysts, and Postdoctoral Scholars as available. As a part of the visit, she also be encouraged to engage in various activities and events organized by IHME, such as seminars, workshops, lectures and social events.

During her stay, Dr Contreras had access to all facilities and services enjoyed by employees at the University of Washington. We believe that hosting Dr. Daniela

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION

3980 15th Ave. NE  
Seattle, Washington 98195 USA

TEL +1 206 897 2800 FAX +1 206 897 2899  
[www.healthdata.org](http://www.healthdata.org)

Contreras Estrada is a valuable step towards international collaboration in the health science field.

She also worked close to Dr Christian Razo and Dr Rafael Lozano to prepare the special issue of GBD2021 for Mexico (national and subnational) which will be published at the end of 2023 in La gaceta Medica de Mexico, academic journal of the National Academy of Mexico.

If you have any queries or need any additional information, please feel free to contact us at +1-206-897-2800 or [ihmehr@uw.edu](mailto:ihmehr@uw.edu).

Sincerely,



Mina O'Brien  
Senior Academic Programs Manager  
Department of Health Metrics Sciences  
Institute for Health Metrics and Evaluation  
University of Washington

## Anexo 6.

### TRIPOD Checklist: Prediction Model Development and Validation<sup>122</sup>

| Section/Topic                |     | Checklist Item |                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|-----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title and abstract           |     |                |                                                                                                                                                                                                       |
| Title                        | 1   | D;V            | Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.                                                          |
| Abstract                     | 2   | D;V            | Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.                                               |
| Introduction                 |     |                |                                                                                                                                                                                                       |
| Background and objectives    | 3a  | D;V            | Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.      |
|                              | 3b  | D;V            | Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.                                                                                     |
| Methods                      |     |                |                                                                                                                                                                                                       |
| Source of data               | 4a  | D;V            | Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.                               |
|                              | 4b  | D;V            | Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.                                                                                        |
| Participants                 | 5a  | D;V            | Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.                                                          |
|                              | 5b  | D;V            | Describe eligibility criteria for participants.                                                                                                                                                       |
|                              | 5c  | D;V            | Give details of treatments received, if relevant.                                                                                                                                                     |
| Outcome                      | 6a  | D;V            | Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.                                                                                                |
|                              | 6b  | D;V            | Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.                                                                                                                                |
| Predictors                   | 7a  | D;V            | Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.                                                         |
|                              | 7b  | D;V            | Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.                                                                                                            |
| Sample size                  | 8   | D;V            | Explain how the study size was arrived at.                                                                                                                                                            |
| Missing data                 | 9   | D;V            | Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.                                                  |
| Statistical analysis methods | 10a | D              | Describe how predictors were handled in the analyses.                                                                                                                                                 |
|                              | 10b | D              | Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.                                                                         |
|                              | 10c | V              | For validation, describe how the predictions were calculated.                                                                                                                                         |
|                              | 10d | D;V            | Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.                                                                                                   |
|                              | 10e | V              | Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.                                                                                                               |
| Risk groups                  | 11  | D;V            | Provide details on how risk groups were created, if done.                                                                                                                                             |
| Development vs. validation   | 12  | V              | For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.                                                                         |
| Results                      |     |                |                                                                                                                                                                                                       |
| Participants                 | 13a | D;V            | Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful. |
|                              | 13b | D;V            | Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.    |
|                              | 13c | V              | For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).                                                        |
| Model development            | 14a | D              | Specify the number of participants and outcome events in each analysis.                                                                                                                               |
|                              | 14b | D              | If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.                                                                                                              |

|                           |     |     |                                                                                                                                                                              |
|---------------------------|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Model specification       | 15a | D   | Ppresent the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point). |
|                           | 15b | D   | Explain how to use the prediction model.                                                                                                                                     |
| Model performance         | 16  | D;V | Report performance measures (with CIs) for the prediction model.                                                                                                             |
| Model-updating            | 17  | V   | If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).                                                                          |
| <b>Discussion</b>         |     |     |                                                                                                                                                                              |
| Limitations               | 18  | D;V | Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).                                                             |
| Interpretation            | 19a | V   | For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.                                                    |
|                           | 19b | D;V | Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.                               |
| Implications              | 20  | D;V | Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.                                                                                        |
| <b>Other information</b>  |     |     |                                                                                                                                                                              |
| Supplementary information |     |     | Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.                                                |
| Funding                   |     |     | Give the source of funding and the role of the funders for the present study.                                                                                                |

\*Items relevant only to the development of a prediction model are denoted by D, items relating solely to a validation of a prediction model are denoted by V, and items relating to both are denoted D;V.