



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



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

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN:**  
**MEDICINA INTERNA.**

**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO CON EL GRADO DE ESTEATOSIS  
HEPÁTICA Y FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PRESENTADO POR:**  
**DRA. ARACELI VALTIERRA RIVERA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**  
**MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:**  
**DR. JORGE ALEJANDRO AYALA SAN PEDRO**  
**DR. CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA**  
**DRA. GISELDA MARTÍNEZ RAMÍREZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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





**GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO**  
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



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

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN:  
MEDICINA INTERNA.**

**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO CON EL GRADO DE ESTEATOSIS  
HEPÁTICA Y FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PRESENTADO POR:  
DRA. ARACELI VALTIERRA RIVERA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:  
DR. JORGE ALEJANDRO AYALA SAN PEDRO  
DR. CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA  
DRA. GRISELDA MARTÍNEZ RAMÍREZ**

**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO CON EL GRADO DE ESTEATOSIS  
HEPÁTICA Y FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

**AUTOR: ARACELI VALTIERRA RIVERA**

**Vo. Bo.**

**DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

---

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
DEL HOSPITAL GENERAL TICOMÁN**

**VO. BO.**

**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO.**

---

**DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN.  
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO CON EL GRADO DE ESTEATOSIS  
HEPÁTICA Y FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

**AUTOR: ARACELI VALTIERRA RIVERA**

**Vo. Bo.**

**DR. JORGE ALEJANDRO AYALA SAN PEDRO**

---

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL TICOMÁN DE LA  
SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

**Vo. Bo.**

**DR. CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA**

---

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL TICOMÁN DE LA  
SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

**Vo. Bo.**

**DRA. GRISELDA MARTÍNEZ RAMÍREZ**

---

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 27 DEL  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Arturo y Francisca quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios y ustedes están conmigo siempre, gracias por ser mi motor y por alimentar mis fuerzas para salir adelante con su incondicional amor, esto es por y para ustedes.

A mi hermano Arturito, mi gemelo fantástico y cómplice, por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias.

A mis amigos Daniel, Yotzalin, Ashly, Erika, que me vieron crecer y con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A mis migas a Gaby y Paola, por apoyarme cuando más las necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, de verdad mil gracias, siempre las llevo en mi corazón.

A la familia Espinosa Dimas por acogerme en su hogar y en su corazón cuando las circunstancias se pusieron difíciles, por sacarme una sonrisa en medio del caos, a doña Delia por alimentar mi cuerpo y espíritu con su sabiduría y fortaleza.

A Isai, por una etapa más, un sueño más y una meta más, distinto pero juntos, gracias por mantenerte constante en mi crecimiento.

A mis hermanos por destino, Viridiana, Juan y Martín, por siempre apoyarme y hacer de esta una de las etapas más hermosas, porque son un miembro más de mi familia.

A mis tutores el Dr. Ayala, Dr. Elizalde y la Dra. Martínez por su paciencia y compromiso con este trabajo.

A mis maestros y compañeros por sus enseñanzas. Al Dr. Lozano por brindarme la oportunidad de formar parte de la familia Ticomán.

Gratitud infinita hacia ustedes.

Araceli Valtierra Rivera

## ÍNDICE

• INTRODUCCIÓN.....	1-11
• JUSTIFICACIÓN.....	12
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
• PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
• HIPÓTESIS.....	14
• OBJETIVOS.....	15
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
• UNIVERSO DE ESTUDIO.....	17
• DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	18-23
• CALCULO DE LA MUESTRA.....	24
• ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
• RESULTADOS.....	26-38
• DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	39-40
• PERSPECTIVAS.....	40
• BIBLIOGRAFÍA.....	41-44



## **“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO CON EL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

### **INTRODUCCION**

El hígado graso no alcohólico es comúnmente asociado con obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión y ha sido reconocido como la manifestación hepática del síndrome metabólico. El ácido úrico producto final del metabolismo hepático de las purinas ha sido vinculado con el síndrome metabólico, así como con la enfermedad cardiovascular. Recientemente los niveles elevados de ácido úrico se asocian con el desarrollo o progresión del hígado grado no alcohólico a fibrosis de la glándula.

### **OBJETIVO**

Determinar la relación entre los niveles elevados de ácido úrico y el grado de fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio de casos y controles (transversal, retrospectivo, observacional, comparativo, retrolectivo) en el cual se estudiaron 79 pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática por USG con y sin hiperuricemia del Hospital General Ticomán, Hospital General Tláhuac y Hospital General de Xoco, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, y se determinó la presencia o ausencia de fibrosis hepática por escalas clínicas que acudieran a consulta o se encontraran ingresados en el servicio de medicina interna.

### **RESULTADOS**

Se evaluaron 79 pacientes de los cuales el 60.76% fueron mujeres. El promedio de edad fue de  $50.2 \pm 14.3$  años. El factor de riesgo que se evaluó fue el ácido úrico y la media del nivel de ácido úrico en la población de estudio fue de 6.5 mg/dl. Respecto a la hiperuricemia 40 participantes lo padecieron y 39 no lo tuvieron. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la

hiperuricemia y la fibrosis hepática determinada por APRI ( $p = .749$ ), FIB-4 ( $p = .615$ ), NAFLD ( $p = .243$ ) y el índice de hígado graso ( $p = .350$ ). Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el nivel de ácido úrico y el nivel de FIB-4 obteniendo un valor de  $r = .236$  y un valor de  $p = .036$ . Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la fibrosis hepática determinada por medio de NAFLD, con un valor de  $p = .006$ . De este modo se identificó a la diabetes como un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis por NAFLD con un valor de OR = 4.1 (95% IC 1.45, 11.67).

### **CONCLUSIONES.**

Se puede concluir que, aunque no se encontró asociación significativa entre la hiperuricemia y los marcadores de fibrosis, esto pudo deberse al tamaño de la muestra o al punto de cohorte utilizado para la hiperuricemia. Por otro lado, si se obtuvo correlación positiva entre el nivel de ácido úrico y el nivel de FIB-4, lo cual sugiere que a mayor hiperuricemia mayor será el grado de fibrosis. Se confirma la asociación entre la diabetes y el desarrollo de fibrosis medido por NAFLD y por el índice de hígado graso.

## INTRODUCCION

En 1980 Ludwig y colaboradores asociaron el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) para describir una serie de 20 pacientes evaluados a lo largo de diez años, con evidencia histológica de hepatitis alcohólica sin historia de abuso de alcohol, determinando dos grupos de EHNA según la etiología; la EHNA primaria asociada a la obesidad y EHNA secundaria, como consecuencia de complicaciones de cirugía bariátrica, fármacos, enfermedad de Wilson y la abetalipoproteinemia.<sup>1</sup> La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica y es un importante problema de salud pública en todo el mundo.<sup>2</sup>

Se define como la acumulación de depósitos de lípidos en los hepatocitos que no se deben al consumo excesivo de alcohol. La EHGNA abarca un espectro de enfermedades que van desde el hígado graso simple (hepatosteatosi) hasta la esteatohepatitis no alcohólica, que en su forma más grave puede provocar fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>3</sup>

## DEFINICION

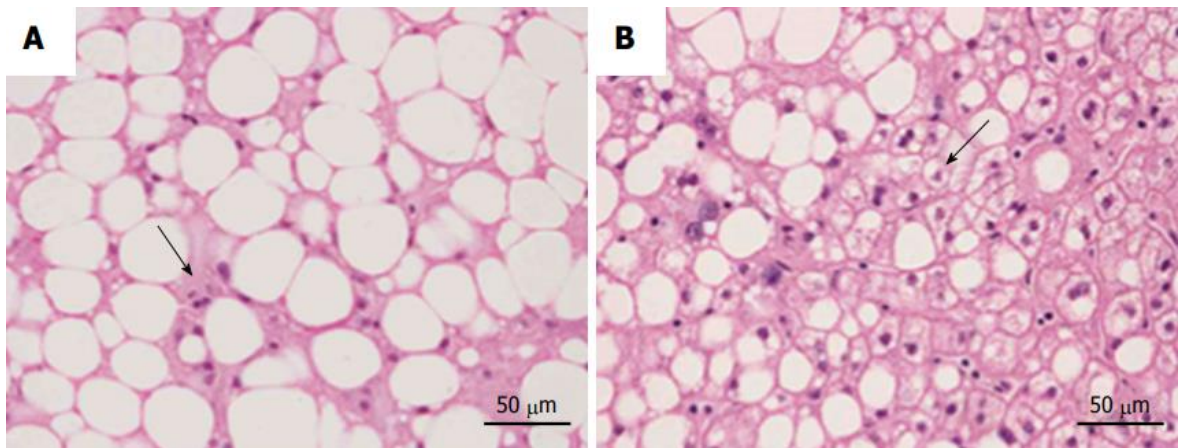
La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha convertido en la causa más común de enfermedad hepática crónica.

Como tal, un número creciente de informes científicos están invirtiendo esta condición. Las características que definen el EHGNA incluyen la evidencia de acumulación excesiva de grasa hepática en el parénquima hepático (detectado por técnicas de imagen o histología); (2) la ausencia de otras causas secundarias de enfermedad hepática grasa.<sup>4</sup>

Para definir estrictamente a los pacientes con EHGNA un importante consumo de alcohol en curso o reciente tiene ser excluido en todas las recomendaciones.<sup>5</sup> En las diferentes guías internacionales se identifican algunas entidades patológicas diferentes, de acuerdo con la progresión de los cambios histológicos hepáticos, la “Esteatosis simple”, también llamada hígado graso no alcohólico, incluye todo el caso caracterizado por esteatosis con lobular con inflamación mínima o ausente. Por el contrario, la “Esteatohepatitis no alcohólica” se caracteriza por degeneración valonada o hidrópica de los hepatocitos, inflamación y fibrosis lobular difusa (Figura 1).<sup>4</sup>

No ha sido definida una dosis umbral de alcohol como se muestra en la tabla 1. La EASL<sup>6</sup>, NICE y las pautas de AIFS<sup>7,8</sup> consideran un consumo de alcohol significativo > 30 g / d en hombres y > 20 g / d en mujeres.

La guía de AASLD<sup>9</sup> indica el umbral para un consumo significativo de alcohol > 21 bebidas estándar en promedio por semana en hombres y > 14 en mujeres. Las directrices de Asia y el Pacífico<sup>10</sup> para un consumo significativo de alcohol son > 7 bebidas alcohólicas estándar / semana (70 g) en mujeres y > 14 (140 g) en hombres.



**Figura 1** Diferencias principal entre hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. **A:** hígado graso no alcohólico; se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mínimo sin globo de hepatocitos (flecha). **B:** esteatohepatitis no alcohólica, con infiltrado inflamatorio lobular y degeneración de hepatocitos (flecha).

## EPIDEMIOLOGÍA

Hacen falta más estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia e incidencia de la EHGNA, sin embargo, se considera la enfermedad hepática más frecuente en el mundo y la causa más común de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en Estados Unidos.<sup>11,12</sup> La EHGNA es la enfermedad hepática más común en las ciudades occidentales. y en relación con diferentes métodos de diagnóstico, edad, sexo, y el origen étnico, afecta a 17-46% de los adultos.<sup>13-14</sup>

Las tasas más altas han sido reportadas en Sudamérica y Medio Oriente, seguidas de Asia, Estados Unidos y Europa.<sup>15</sup>

No es fácil establecer la prevalencia de la EHGNA en la población general debido a la necesidad de estudio histológico para el diagnóstico. En un estudio realizado sobre la población mundial, se estimó la prevalencia de EHGNA a través de ecografía y alteración de las pruebas de función hepática en ausencia de alguna otra causa de enfermedad hepática, lo que resulta en una prevalencia mundial del 25%.<sup>13</sup>

En México con respecto a datos epidemiológicos, la prevalencia en la población ha sido se informa que varía de 14.3 a 50%.<sup>16,17</sup>

**Tabla 1. Criterios de diagnóstico para la enfermedad por hígado graso no alcohólico según las diversas guías.**

	EASL	NICE	ASIA-PACIFIC	AISF	AASLD	CONSENSO MEXICANO DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO
<b>CRITERIOS</b>	Esteatosis en > 5% de los hepatocitos por cualquier estudio de imagen o histología. No hay otras causas de esteatosis. Resistencia a la insulina.	Grasa hepática excesiva No hay otras causas de esteatosis. No hay consumo significativo de alcohol.	Presencia de esteatosis hepática por estudio de imagen o histología. No hay otras causas de esteatosis. No hay consumo significativo de alcohol	Presencia de esteatosis hepática por estudio de imagen o histología. No hay otras causas de esteatosis. No hay consumo significativo de alcohol	Presencia de esteatosis hepática por estudio de imagen o histología. No hay otras causas de esteatosis. No hay consumo significativo de alcohol No coexistencia con enfermedad hepática crónica	Esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos. No hay consumo significativo de alcohol No hay consumo de medicamentos hepatotóxicos No coexistencia con enfermedad hepática crónica
<b>UMBRAL DE CONSUMO DEL ALCOHOL EN HOMBRES</b>	30g/d	30g/d	2 bebidas estándar/día  140g/ semana	30g/d	21 bebidas estándar/día  294 g/ semana	
<b>UMBRAL DE CONSUMO EN MUJERES</b>	20g/d	20g/d	1 bebida estándar/día  70 g/ semana	20g/d	14 bebidas estándar/día  196 g/ semana	

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases. Consenso mexicano sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

## FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo asociados con EHGNA están los factores de estilo de vida como la dieta y ejercicio, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, dislipidemia, edad, género y factores genéticos.<sup>18</sup> La obesidad y la resistencia a la insulina se consideran los factores más frecuentemente asociados con EHGNA y que el grado de esteatosis puede correlacionarse con el índice de masa corporal. La diabetes puede ser un predictor independiente de EHGNA y de daño hepático.<sup>19</sup> Una revisión sistemática reciente estimó la prevalencia global de EHGNA en pacientes diabéticos es alrededor del 58%.<sup>20</sup>

EHGNA es más frecuente en personas mayores, la mayoría de los pacientes diagnosticados entre 40 y 50 años de edad. El riesgo de esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis también aumentan con la edad. La prevalencia de también varía con el género y origen étnico, con una mayor prevalencia en hombres y personas de ascendencia hispana.<sup>21</sup>

Yang y col. mostró que los hombres tienen un mayor riesgo de fibrosis severa en comparación con la premenopáusicas, sin embargo, el riesgo es similar en las mujeres posmenopáusicas, lo que sugiere que las hormonas femeninas pueden tener efectos protectores sobre la fibrosis hepática.<sup>22</sup>

Estes et al. estimó que la prevalencia de EHGNA y esteatohepatitis no alcohólica en los EE. UU. aumentará en un 21% y 63%, respectivamente, con un aumento correlacionado del 178% en las muertes relacionadas con el hígado a un estimado de 78,300 muertes para 2030.<sup>23</sup>

## **EL ÁCIDO ÚRICO Y SU PAPEL EN LA EHGNA MEDIADA POR FRUCTOSA**

Tradicionalmente, se pensaba que la hiperuricemia era un componente del síndrome metabólico secundario a la resistencia a la insulina. Sin embargo, la hiperuricemia inducida por fructosa inhibe la producción endotelial de óxido nítrico que es involucrado en la absorción de glucosa por los tejidos. Como resultado, hiperuricemia podría ser uno de los mecanismos causales de la resistencia a la insulina.<sup>24</sup>

La evidencia reciente sugiere un vínculo causal directo entre hiperuricemia, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal.<sup>25</sup>

El ácido úrico tiene capacidad antioxidante a nivel extracelular, así, los niveles circulantes pueden atenuar el estrés oxidativo del síndrome metabólico. Sin embargo, una vez dentro del músculo liso, las células endoteliales o los adipocitos pueden tener efectos perjudiciales como agregación plaquetaria, inhibición del óxido nítrico e inflamación.<sup>26</sup>

Datos del Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), encontró que las personas con niveles de ácido úrico elevado niveles de uricemia tenían un mayor riesgo de cirrosis, hospitalización o muerte.<sup>27</sup>

La fructosa es metabolizada principalmente por la fructoquinasa, la cual utiliza ATP para la fosforilación de fructosa a fructosa-1-fosfato, seguido del metabolismo por la aldolasa B para generar D-gluceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona. A partir de esta etapa, el metabolismo de la fructosa es similar al metabolismo de la glucosa y da como resultado la generación de glucosa, glucógeno y triglicéridos. Por lo tanto, el aspecto único del metabolismo de la fructosa radica en sus dos primeros pasos enzimáticos (Figura 2).<sup>28</sup>

La isoforma principal de la fructoquinasa en el hígado es la fructoquinasa C, que fosforila la fructosa rápidamente y sin ningún control de retroalimentación negativa, lo que resulta en una molécula de ATP y fosfato intracelular.<sup>29</sup>

La caída del fosfato intracelular activa la enzima desaminasa de monofosfato de adenosina (AMP) que convierte AMP a monofosfato de inosina (IMP), lo que resulta en un recambio de nucleótidos de purina que culmina en la formación de ácido úrico.<sup>30</sup> La fructosa también estimula la síntesis de ácido úrico a través de precursores de aminoácidos. La fructosa es el único carbohidrato común que genera ácido úrico durante su metabolismo, y los niveles aumentan en la circulación dentro de minutos, y se puede observar postprandialmente en sujetos que comen comidas ricas en fructosa.<sup>32</sup>

Por lo tanto, la diferencia entre el metabolismo de la glucosa en comparación con la fructosa es que cuando esta última es metabolizada, hay una disminución transitoria en los niveles intracelulares de fosfato y ATP asociado con la renovación de nucleótidos y la generación de ácido úrico. Esta caída en el nivel de ATP induce bloqueo transitorio en la síntesis de proteínas, inducción en el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.<sup>33</sup>

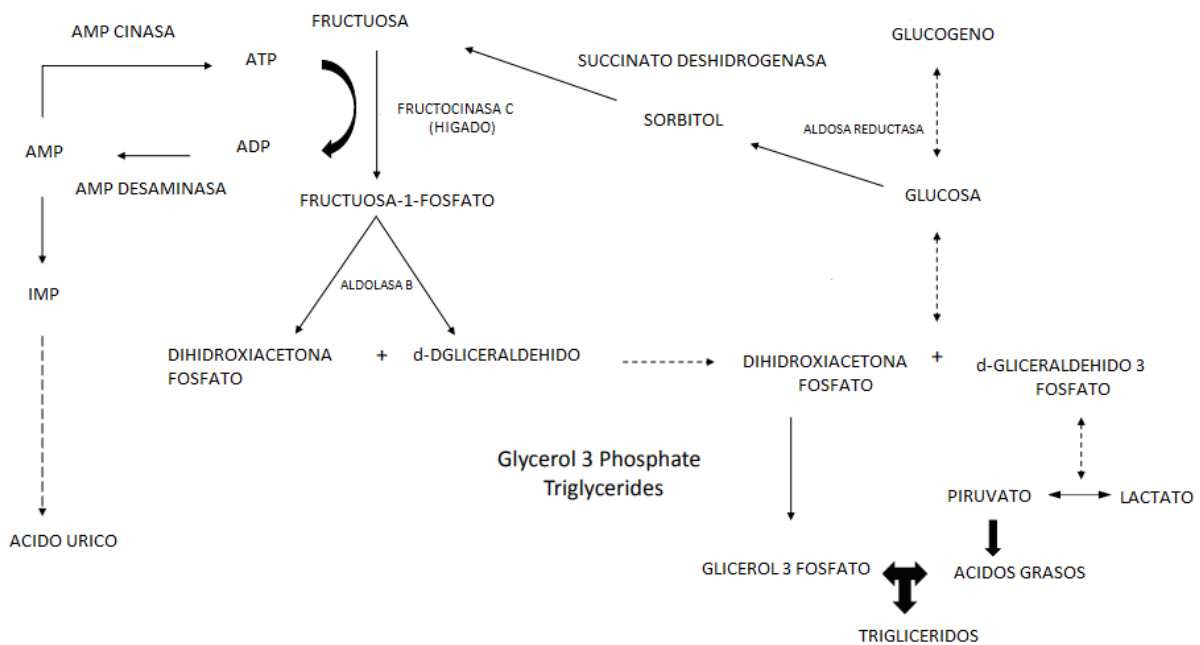


Figura 2. VIA METABOLICA MEDIANTE LA CUAL SE GENERA ACIDO URICO A PARTIR DE FRUCTUOSA

## **FRUCTOCINASA COMO MEDIADOR PRINCIPAL EN LA EHGNA A PARTIR DE FRUCTUOSA**

El metabolismo hepático de la fructosa por fructoquinasa C transforma AMP a IMP y de ácido úrico debido a una caída en el fosfato intracelular que ocurre después la fosforilación de la fructosa por fructoquinasa C en el hígado.<sup>29</sup>

La fructoquinasa A es una segunda isoforma de la fructoquinasa y se expresa de manera más generalizada, sin embargo, difiere de la fructoquinasa C en que fosforila la fructosa de manera menos eficiente.<sup>34</sup>

En un estudio, se observó que los ratones que carecen tanto la fructoquinasa C como la A están protegidas del hígado graso inducido por fructosa, mientras que los ratones con ausencia de fructoquinasa A desarrollan mayor severidad de la esteatosis hepática en comparación con los que no a pesar de ingerir cantidades similares de fructosa. Ya que muestra un aumento del metabolismo de la fructosa a través de la ruta de la fructoquinasa C y tienen mayores niveles intrahepáticos de ácido úrico.<sup>33</sup>

Por lo tanto, existe una propiedad única de la ruta de la fructoquinasa C que conduce a la esteatosis hepática y aumenta la posibilidad de que pueda relacionarse con el agotamiento transitorio de ATP, fosfato intracelular o generación de ácido úrico.<sup>35</sup>

## **LIPOGÉNESIS DE NOVO A PARTIR DE LA FRUCTUOSA**

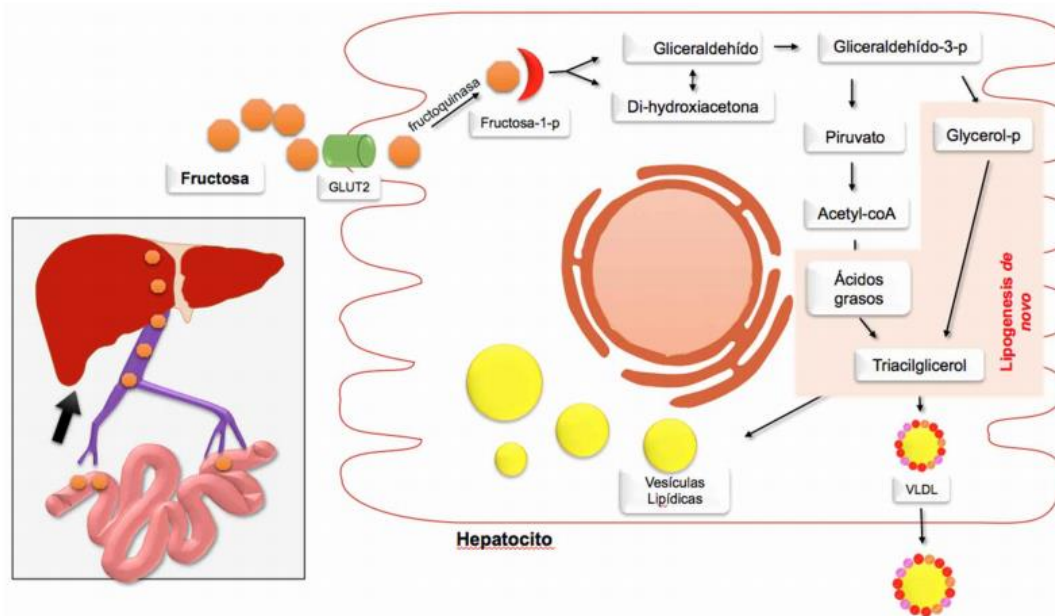
La fructosa se metaboliza casi completamente en el hígado y se utiliza en la reposición del glucógeno hepático y síntesis de ácidos grasos, mientras que una gran parte de la glucosa de la dieta atraviesa el hígado y se dirige al músculo esquelético donde se degrada a CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O y ATP, y al tejido adiposo donde se convierte en glicerol fosfato para la síntesis de triglicéridos y producción de energía. Los productos del metabolismo de la fructosa son el glucógeno hepático, los ácidos grasos y los triglicéridos. El metabolismo de la fructosa se divide en dos fases: la primera, la síntesis de triosas: dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído-3P (Ga3P), y la segunda es la que convierte estas triosas en glucógeno o en piruvato, que entra en el ciclo tricarboxílico, se convierte en citrato y se dirige hacia la síntesis de novo de los ácidos grasos.<sup>36</sup> (FIGURA 3)

En comparación con la glucosa, la fructosa tiene un índice glucémico más bajo, no genera una respuesta de la insulina, y presenta una capacidad edulcorante ligeramente mayor. Además, la fructosa es un potente nutriente lipogénico y adipogénico.<sup>36</sup>

Ingesta de fructosa superiores a 60 g diarios son consideradas por lo general nocivas, predisponiendo a obesidad abdominal y alteraciones metabólicas.

Esta ingesta excesiva de fructosa en la alimentación actual, requiere mayor ATP para su metabolización hepática, elevando las concentraciones intracelulares de AMP, derivando en una mayor producción final de ácido úrico, incrementando los niveles intracelulares y circulantes (por liberación desde el hígado), contribuyendo a intensificar los efectos lipogénicos y de resistencia a la insulina de la fructosa.<sup>36</sup>





**Figura 3. Lipogénesis de novo a partir de la fructuosa.**

## HISTOLOGIA DE LA EHGNA

Desde el punto de vista morfológico es posible distinguir dos formas de esteatosis: macro y microvesicular. La esteatosis macrovesicular es una de las anomalías metabólicas reversible más comunes del hígado y, por lo tanto, es una condición benigna. La acumulación de lípidos neutros en el citoplasma de los hepatocitos como en las células de Kupffer forma vesículas lipídicas que desplazan el núcleo celular a la periferia, dando lugar a la formación de las células en anillo. La acumulación de gran cantidad de grasa puede provocar la ruptura de la membrana celular con la formación de quistes de lípidos, los cuales, por compresión de las vías biliares, pueden dañar el flujo biliar causando colestasis.<sup>37</sup> La esteatosis microvesicular es menos frecuente y es una condición característicamente aguda que involucra la formación de microvacuolas llenas de lípidos en el citoplasma del hepatocito, sin causar desplazamiento del núcleo celular hacia la periferia.

Este tipo de esteatosis se relaciona con pobre pronóstico, ya que puede progresar rápidamente, provocando lesiones inflamatorias (esteatohepatitis) y degenerativas, resultando en cirrosis e insuficiencia hepática. Un estudio realizado con base en el análisis de biopsias hepáticas en pacientes obesos demostró una prevalencia de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis aproximada de 75, 20 y 2%, respectivamente.<sup>38</sup>

Recientemente se ha reportado que la EHGNA presenta cuatro formas histológicas diferentes: tipo 1, en la cual sólo se encuentra grasa; tipo 2 presenta grasa más inflamación no específica; tipo 3, grasa más inflamación balonzante; y tipo 4, grasa más fibrosis. Esta clasificación es clínicamente importante, ya que los tipos 3 y 4 son reconocidos como una enfermedad potencialmente progresiva que puede causar cirrosis y muerte relacionada a hepatopatía.<sup>39</sup>

## **MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA EHGNA**

Muchos de los pacientes de EHGNA no presentan signos y síntomas de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico; sin embargo, muchos otros refieren fatiga, ictericia y sensación de plenitud abdominal o dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La hepatomegalia es el único hallazgo físico en muchos de los pacientes. Acantosis nigrans puede ser encontrado hasta en 50% de los pacientes con EHGNA. Hallazgos de enfermedad hepática crónica y disminución del número de plaquetas sugieren enfermedad avanzada cuando la cirrosis ya está presente.<sup>40</sup> La esteatohepatitis es la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis.<sup>41</sup>

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de esteatosis hepática y fibrosis ha cobrado mayor importancia en tiempos recientes debido a que varias causas que la producen pueden ser prevenidas o tratadas y a que puede ser potencialmente reversible si se elimina el factor causal.<sup>42</sup> El manejo clínico de estos pacientes requiere conocer el estadio de la fibrosis, el contenido de grasa y, eventualmente, el de hierro, que coexisten con frecuencia, así como su incremento o reducción en el curso del tratamiento.

La biopsia hepática, tradicionalmente considerada “estándar de oro” para el diagnóstico, cuenta con varias limitaciones: es invasiva, costosa, está sujeta a complicaciones, permite examinar solamente una porción muy pequeña del órgano (de aproximadamente 1/50,000 de su volumen), el análisis histológico tiene una gran variabilidad intra- e inter observador, con una baja eficacia en los estadios iniciales de fibrosis (F1 y F2) y no brinda información acerca de la distribución de la fibrosis en el parénquima, la cual puede ser heterogénea.<sup>43</sup>

Algunos métodos de imagen como el ultrasonido (US, la tomografía computada (TC), la resonancia magnética (RM), elastografía por resonancia magnética (ERM) y la elastografía por ultrasonido (EUS) superan algunas o varias de estas limitantes y han venido utilizándose con frecuencia creciente en los últimos años, brindando una nueva opción de diagnóstico no invasivo.<sup>44</sup>

## **DIAGNOSTICO DE HIPERURICEMIA ASINTOMATICA**

Teóricamente, la definición de hiperuricemia asintomática es una elevación de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en ausencia de síntomas o signos de deposición de cristales. Sin embargo, no existe un corte aceptado por unanimidad para la hiperuricemia. Los valores de corte más aceptados y publicados son los descritos en la tabla 2.<sup>45</sup>

La definición fisicoquímica para la hiperuricemia se basa en el punto de saturación de urato monosódico in vitro en 37°C es 6.8mg / dl a un pH de 7. Sin embargo, en las articulaciones periféricas la variación de la temperatura y el pH pueden conducir a la deposición de cristales fue un punto de saturación de urato monosódico más bajo (6.0mg / dl a 35°C).<sup>46</sup>

Definición específica de género para hiperuricemia utilizada por varios investigadores ( $\geq 7$  mg / dl para hombres y  $\geq 6$  mg / dl para mujeres) se basa en las recomendaciones de un simposio celebrado en Roma, Italia en 1961.<sup>47</sup> La diferencia de género puede deberse a niveles más bajos de ácido úrico observado en las mujeres debido al efecto hipouricemiante de los estrógenos.<sup>48</sup>

La definición estadística de hiperuricemia es,  $> 2$  desviaciones estándar por encima de la media, también tiene sus inconvenientes, ya que puede variar entre diferentes etnias, género, edad y tiempo.

<sup>49</sup> El método de laboratorio más común. utilizado para la estimación del ácido úrico es por el método

de uricasa, que es más específico y tiene un bajo costo que el método colorimétrico que sobreestima el ácido úrico en alrededor de 1 mg / dl.<sup>50</sup>

**Tabla 2. Niveles de corte para hiperuricemia en las diferentes guías publicadas.**

GUIA	Colegio Americano de Reumatología	EULAR *	GUIAS JAPONESAS	IDEA Consensus	Guía de práctica clínica México
VALORES DE CORTE PARA HIPERURICEMIA	6.8 mg/dl o 7 mg/dl	6 mg/dl	>7 mg/dl	6.8 mg/dl	6.8 mg/dl

\*Liga Europea contra el Reumatismo

\*\*Integrated Diabetes & Endocrine Academy

## ESCALAS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE FIBROSIS

Existen métodos no invasivos efectivos que ayudan a determinar la presencia de hígado graso, dentro de estos se encuentra el índice de hígado graso en el que se combinan valores de triglicéridos, GGT, perímetro abdominal y el índice de masa corporal, así como índices para determinar el grado de fibrosis los cuales están validados como APRI score, NAFLD fibrosis score y el FIB4.

## INDICE DE HIGADO GRASO

El índice de hígado graso es una propuesta publicada en el año 2006, por un grupo de hepatólogos italianos en el cual se estudiaron 216 sujetos con y 280 sin sospecha de enfermedad hepática. La esteatosis hepática se diagnosticó mediante ecografía. Se diseñó un algoritmo basado en el IMC, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y la GGT tenía una precisión de 0,84 (IC del 95%: 0,81 a 0,87) en la detección de esteatosis hepática. Con base a dicho algoritmo se desarrolló el "índice de hígado graso" (Figura 4), que varía entre 0 y 100. Un FLI <30 (razón de probabilidad negativa = 0.2) lo que descarta esteatosis hepática y un FLI ≥ 60 (relación de probabilidad positiva = 4.3), que indica la presencia de hígado graso. Con un resultado > 60 se obtiene una sensibilidad de 86% y especificidad de 61%.<sup>51</sup>

**Figura 4. Algoritmo utilizado para el cálculo del índice de hígado graso.**

$$FLI = \left( e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745 \right) / \left( 1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745 \right) * 100$$

FLI: Fatty Liver Index

## NAFLD SCORE

NAFLD score (Figura 4) es una escala que se diseñó con base a un total de 733 pacientes con EHGNA confirmado por biopsia hepática publicada en 2007. Las variables demográficas, clínicas y de laboratorio de rutina se analizaron mediante modelos multivariados para predecir la presencia o ausencia de fibrosis avanzada. La edad, la hiperglucemia, el índice de masa corporal, el recuento de plaquetas, la albúmina y la relación AST / ALT fueron indicadores independientes de fibrosis hepática avanzada. Un sistema de puntuación con estas 6 variables tenía un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0,88 y 0,82 en los grupos de estimación y validación, respectivamente. Al aplicar la puntuación de corte baja (-1.455), la fibrosis avanzada podría excluirse con alta precisión (valor predictivo negativo del 93% y 88% en los grupos de estimación y validación, respectivamente). Al aplicar la puntuación de corte alta (0.676), la presencia de fibrosis avanzada podría diagnosticarse con alta precisión (valor predictivo positivo del 90% y 82% en los grupos de estimación y validación, respectivamente).<sup>52</sup> Esta escala fue validada en 2013 por un estudio estadounidense en 2013.<sup>53</sup>

### Figura 4. Algoritmo puntuación NAFLD SCORE

$$\text{NAFLD SCORE} = -1.675 + (0.037 * \text{EDAD [AÑOS]}) + (0.094 * \text{IMC [KG / M}^2\text{]}) + (1.13 * \text{IFG / DIABETES [SÍ = 1, NO = 0]}) + (0.99 * \text{AST / ALT RELACIÓN}) - (0.013 * \text{RECUENTO DE PLAQUETAS [x 10}^9\text{ / L]}) - (0.66 * \text{ALBÚMINA [G / DL]})$$

Puntuación NAFLD	Gravedad de fibrosis correlacionada
<-1.455	F0-F2
-1.455 - 0.675	Puntuación indeterminada
> 0.675	F3-F4

IMC: ÍNDICE DE MASA CORPORAL. IFG IMPAIRED FASTING GLYCEMIA. AST ASPARTATO AMINOTRANSFERASA. ALT ALANINO AMINOTRANSFERASA

## APRI SCORE

Este índice se basa en un estudio publicado en 2003, el cual usa la relación AST y plaquetas (Figura 5) para predecir fibrosis y cirrosis significativas usando valores de corte optimizados para predecir fibrosis y cirrosis significativas en el conjunto de validación fue de 0,88 y 0,94, respectivamente.<sup>54</sup>

Basado en el metaanálisis de 2011 de hepatología de Lin et. Alabama se determinaron valores para fibrosis significativa con umbral de APRI de 0.7 con una sensibilidad del 77% y especificidad del 72%, fibrosis severa con un umbral de APRI de 1.0 fue 61% sensible y 64% específico y cirrosis con umbral de APRI de 1.0 fue 76% sensible y 72% específico.<sup>55</sup>

#### **Figura 5. APRI SCORE**

$$\text{APRI} = (\text{AST en UI / L}) / (\text{Límite superior de AST normal en UI / L}) / (\text{Plaquetas en } 10^9 / \text{L})$$

AST: Aspartato aminotransferasa

#### **FIB 4**

Este índice fue publicado en 2006 con el objetivo fue desarrollar un modelo utilizando pruebas de rutina para predecir la fibrosis hepática en pacientes con coinfección por VIH / VHC. Se realizó un análisis retrospectivo de la histología hepática en 832 pacientes. El análisis de regresión logística multivariante reveló que el recuento de plaquetas (PLT), la edad, AST e INR se asociaron significativamente con la fibrosis.

Análisis adicionales revelaron PLT, edad, AST y ALT como modelo alternativo. En base a esto, se desarrolló un índice simple (FIB - 4):  $\text{edad} ([\text{año}] \times \text{AST} [\text{U} / \text{L}]) / ((\text{PLT} [10^9 / \text{L}]) \times (\text{ALT} [\text{U} / \text{L}])^{1/2})$ . El AUROC del índice fue 0.765 para la diferenciación entre los estadios Ishak 0-3 y 4-6. Con un valor de corte <1,45 en el conjunto de validación, el valor predictivo negativo para excluir la fibrosis avanzada (estadio 4-6) fue del 90% con una sensibilidad del 70%. Un límite de > 3.25 tuvo un valor predictivo positivo del 65% y una especificidad del 97%. Con estos valores de corte, el 87% de los 198 pacientes con valores de FIB-4 fuera de 1.45-3.25 se clasificarían correctamente, y la biopsia hepática podría evitarse en el 71% del grupo de validación.<sup>56</sup>

## **JUSTIFICACION**

- Aun no se ha establecido si los niveles elevados de ácido úrico son un factor de riesgo para presentar esteatosis hepática no alcohólica. Debido a que la medición de ácido úrico es de fácil acceso en un segundo nivel, nos permitirá identificar a los pacientes que se encuentren en riesgo de presentar dicha patología, además de poder determinar los niveles en los cuales la hiperuricemia representa un factor de riesgo.
- Existen métodos no invasivos efectivos que ayudan a determinar la presencia de hígado graso, dentro de estos se encuentra el ultrasonido hepático accesible en la mayoría de las unidades hospitalarias además del índice de hígado graso en el que se combinan valores de triglicéridos, GGT, perímetro abdominal y el índice de masa corporal, así como índices para determinar el grado de fibrosis los cuales están validados como el APRI score, NAFLD fibrosis score y el FIB4.
- La estimación de la presencia de esteatosis hepática y/o fibrosis hepática sin la necesidad de realizar un procedimiento diagnóstico invasivo como la biopsia permitirá optimizar tanto los recursos humanos y materiales usados para las mismas y nos permitirá iniciar medidas preventivas o terapéuticas en etapas más tempranas de la enfermedad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se han asociado los niveles elevados de ácido úrico con múltiples patologías entre ellas obesidad y síndrome metabólico, siendo el hígado graso la manifestación hepática de este, por lo que conocer el rango de niveles de ácido úrico como causante de hígado graso y fibrosis puede impactar en la detección temprana y tratamiento, evitando su evolución a fibrosis hepática y las múltiples comorbilidades que conlleva.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe relación entre los niveles de ácido úrico elevado y la presencia de esteatosis hepática no alcohólica y/o fibrosis?

## **HIPÓTESIS**

### HIPÓTESIS NULA

H0: No hay relación entre los niveles de ácido úrico elevado y la presencia de esteatosis hepática no alcohólica y/o fibrosis.

### HIPÓTESIS ALTERNA

H1: Hay relación entre los niveles de ácido úrico elevado y la presencia de esteatosis hepática no alcohólica y/o fibrosis.



## **OBJETIVOS**

### **\*GENERAL:**

1. Determinar si existe relación entre los niveles elevados de ácido úrico y el grado de hígado graso no alcohólico.

### **\*ESPECIFICOS:**

1. Determinar la relación entre los niveles elevados de ácido úrico y el grado de fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico.
2. Determinar el nivel de ácido úrico que representa riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **ÁREA DE INVESTIGACION**

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática por USG con y sin hiperuricemia del Hospital General Ticomán, Hospital General Tláhuac y Hospital General de Xoco, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, y se determinó la presencia o ausencia de fibrosis hepática por escalas clínicas que acudieran a consulta o se encontraran ingresados en el servicio de medicina interna, donde se realizó un estudio con las siguientes características:

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Casos y controles

### **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

- Transversal
- Retrospectivo
- Observacional
- Comparativo
- Retrolectivo

**Número de Registro: 2070102020/ HGX.**

## UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
Pacientes mayores de 18 años.	Antecedente de etilismo crónico, con consumo de > 30g de alcohol al día.	Pacientes que se nieguen a continuar el protocolo.
Pacientes que deseen participar en el estudio.	Antecedente de enfermedad hepática viral crónica.	Pacientes que no firmen consentimiento informado.
Pacientes que acepten participar en el estudio previo consentimiento informado.	Uso de fármacos hepatotóxicos.	Pacientes que sean diagnosticados con hepatopatía autoinmune durante el estudio.
Pacientes que acéptenla realización de USG hepático.	Antecedente de enfermedades hepáticas autoinmunes.	Pacientes que sean diagnosticados con alguna neoplasia durante el estudio.
Pacientes que acepten la realización de punción venosa para obtención de muestras para realización de biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática	Antecedente de transfusiones, tatuajes, uso de drogas intravenosa y prácticas sexuales de riesgo.	
	Uso de medicamentos reductores de ácido úrico (alopurinol, probenecid).	
	Pacientes que no lleven a cabo el protocolo de estudio completo.	
	Pacientes con antecedente de ERC.	
	Pacientes con antecedente de neoplasia activa.	

## **DEFINICION DE LAS VARIABLES**

### **VARIABLES SOCIOECONÓMICAS**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DESCRIPCION OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>CALIFICACION</b>
<b>EDAD</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio en años cumplidos.	Años	Años
<b>SEXO</b>	Cualitativa nominal	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	1. Masculino 2. Femenino	1. Masculino 2. Femenino

## VARIABLES CLINICAS

<b>PESO</b>	Cuantitativa continua	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
<b>TALLA</b>	Cuantitativa continua	Longitud del cuerpo desde la planta de los pies hasta la crisma craneal, medible en metros y centímetros.	Cuantitativa continua	Metros (m)
<b>CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL</b>	Cuantitativa continua	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico	Cuantitativa continua	Centímetros (cm)
<b>GLUCOSA</b>	Cuantitativa continua	Niveles plasmáticos de glucosa encontrada en una muestra de sangre venosa.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Normal : 70-110 mg/dl
<b>COLESTEROL</b>	Cuantitativa continua	Sustancia grasa que se encuentra en las membranas de muchas células animales y en el plasma sanguíneo	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Optimo < 200 mg/dl
<b>TRIGLICERIDOS</b>	Cuantitativa continua	Compuesto químico obtenido al formarse ésteres de los tres grupos alcohol de la glicerina con ácidos, generalmente orgánicos.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Normal 50-150 mg/dl
<b>LDL</b>	Cuantitativa continua	Proteína que se encarga del transporte del colesterol del hígado a los tejidos periféricos.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Optimo < 100 mg/dl
<b>HDL</b>	Cuantitativa continua	Lipoproteínas que transportan el colesterol desde los periféricos al hígado.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Bajo < 40 mg/dl

VARIABLE	TIPO	DESCRIPCION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CALIFICACION
<b>LEUCOCITOS</b>	Cuantitativa continua	Niveles plasmáticos de leucocitos encontrados en una muestra de sangre venosa.	$10^3/\mu\text{L}$	1. Normal: 5-12 $10^3/\mu\text{L}$
<b>HEMOGLOBINA</b>	Cuantitativa continua	Niveles plasmáticos de hemoglobina encontrados en una muestra de sangre venosa	Gramos/ Decilitro (g/dl)	1. Normal: 13-18 g/dl
<b>HEMATOCRITO</b>	Cuantitativa continua	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre.	% (Porcentaje)	1. Normal: 45-55 %
<b>PLAQUETAS</b>	Cuantitativa continua	Niveles plasmáticos de plaquetas encontradas en una muestra de sangre venosa	$10^3/\mu\text{L}$	1. Normal: 150 a 450 $10^3/\mu\text{L}$
<b>AST</b>	Cuantitativa continua	<i>Enzima aminotransferas a que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.</i>	UI/L (Unidades internacionales/L)	1. Normal: 0-38 UI/L
<b>ALT</b>	Cuantitativa continua	<i>Enzima que pertenece al grupo de las transaminasas y se encuentra principalmente en las células del hígado.</i>	UI/L (Unidades internacionales/L)	1. Normal: 0-41 UI/L
<b>BT</b>	Cuantitativa continua	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Normal: .1-1 mg/dl
<b>BD</b>	Cuantitativa continua	La bilirrubina no conjugada transportada por la albúmina al hígado, donde se conjuga con ácido glucurónico en los hepatocitos.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Normal: 0-.2 mg/dl
<b>BI</b>	Cuantitativa continua	Se encuentra unida a la albúmina ya que aún no	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Normal: .2-1 mg/dl

		se ha unido a ácido glucurónico.		
<b>GGT</b>	Cuantitativa continua	Enzima que se encuentra presente en las membranas celulares de muchos tejidos, incluyendo los riñones, el conducto biliar, páncreas, hígado, bazo, corazón, cerebro, y las vesículas seminales.	UI/L (Unidades internacionales/L)	1. Normal 11-50 UI/L
<b>ALB</b>	Cuantitativa continua	<i>Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado.</i>	Gramos/ Decilitro (g/dl)	1. Normal: 3.5-4.8 g/dl
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>	Cualitativa ordinal	Cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla. Constituye una estimación de la relación estatura ponderal del individuo, se medirá en kilogramos/metro al cuadrado (kg/m <sup>2</sup> )	Kilogramo/ metro cuadrado (Kg/m <sup>2</sup> )	1. Peso normal 2. Sobrepeso 3. Obesidad clase I 4. Obesidad clase II
<b>ACIDO URICO</b>	Dicotómica	Producto de desecho del catabolismo de las purinas en humanos.	Miligramos/decilitro (mg/dl)	1. Hiperuricemia (>6 mg/dl) 2. Sin hiperuricemia (<6 mg/dl)

## VARIABLES ESPECIFICAS

VARIABLE	TIPO	DESCRIPCION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CALIFICACION
<b>ESTEATOSIS HEPATICA</b>	Dicotómica	Acumulación excesiva de triglicéridos y de otras grasas en los hepatocitos.	Dicotómica	Con esteatosis hepática Sin esteatosis hepática
<b>APRI</b>	Dicotómica	APRI = (AST en UI / L) / (Límite superior AST de normal en UI / L) / (Plaquetas en 10 <sup>9</sup> / L)	1 .APRI <.7: Ausencia de fibrosis significativa. 2. APRI >.7 : Fibrosis	1 .APRI <.7: Ausencia de fibrosis significativa. 2. APRI >.7 : Fibrosis
<b>FIB 4</b>	Dicotómica	FIB-4=(Edad x AST) / (Platelts x √ALT	1. FIB 4 >2.67 : Fibrosis 2. FIB 4 <2.67: Ausencia de fibrosis	1. FIB 4 >2.67 : Fibrosis 2. FIB 4 <2.67: Ausencia de fibrosis
<b>NAFLD</b>	Dicotómica	NAFLD Score = -1.675 + (0.037*age [years]) + (0.094*BMI [kg/m2]) + (1.13*IFG/diabetes [yes = 1, no = 0]) + (0.99*AST/ALT ratio) – (0.013*platelet count [×10 <sup>9</sup> /L]) – (0.66*albumin [g/dl])	1. NAFLD >: .675: Fibrosis 2. NAFLD <: .675: Ausencia de Fibrosis	1. NAFLD >: .675: Fibrosis 3. NAFLD <: .675: Ausencia de Fibrosis 2.
<b>INDICE DE HIGADO GRASO</b>	Dicotómica	FLI = (e 0.953*log <sub>e</sub> (triglycerides) + 0.139*BMI + 0.718*log <sub>e</sub> (ggt) + 0.053*waist circumference - 15.745) / (1 + e 0.953*log <sub>e</sub> (triglycerides) + 0.139*BMI + 0.718*log <sub>e</sub> (ggt) + 0.053*waist	1. IHG > 60%: Fibrosis 2. IHG < 60: Ausencia de Fibrosis	1. IHG > 60%: Fibrosis 2. IHG < 60: Ausencia de Fibrosis



		circumference - 15.745) * 100		
--	--	----------------------------------	--	--

## CÁLCULO DE LA MUESTRA

Formulas para casos y controles

$n = \frac{(p_0q_0 + p_1q_1)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(p_1 - p_0)^2}$		$Z_{\alpha/2} = 1.96$		
		$Z_{\beta} = 0.84$		
	enf n/exp	$p_0 = 0.35$		a
	enf exp	$p_1 = 0.1$		b
$q_0 = 1 - p_0$		$q_0 = 0.65$		c
$q_1 = 1 - p_1$		$q_1 = 0.9$		
		$n = 39.8272$		
		$39.8272$		

Guntur Darmawan., Laniyati Hamijoyo., Irsan Hasan. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. Indones J Intern Med. Vol 49 .Number 2. April 2017

## TIPO DE MUESTREO

Muestreo aleatorio simple.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables cualitativas se analizarán como frecuencias relativas (en este caso, porcentajes) simples. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal (por ej., peso, talla, IMC, etc.) se analizarán como promedios y desviación estándar, mientras que las de distribución no paramétrica se presentarán como medianas con límites mínimo y máximo (por ej., meses o años desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta la inclusión en el registro), o con rangos intercuantiles (por ej., edad), según sea el caso.

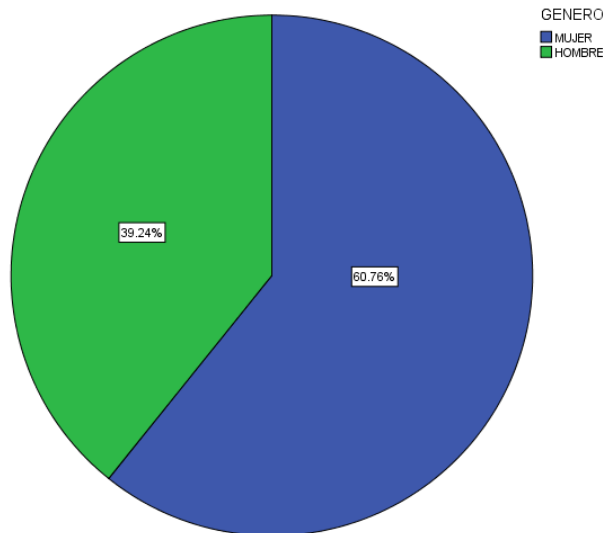
En cuanto al análisis estadístico inferencial, se determinará la asociación de variables cualitativa por medio de chi-cuadrada y por medio del cálculo de la razón de momios (OR) para estimación del riesgo. Para determinar la relación de variables cuantitativas se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman de acuerdo con la distribución de la variable. Se considerará significativo un valor de  $p < .05$ .

## **ETAPAS**

- PRIMERA ETAPA: Inclusión de pacientes.
- SEGUNDA ETAPA: Evaluación de datos y análisis de resultados.
- TERCERA ETAPA: Realización de conclusiones.
- CUARTA ETAPA: Preparación de manuscrito y publicación.

## **RESULTADOS**

Este estudio se trató de 79 pacientes a quienes se les midieron los niveles de ácido úrico y se les realizó USG hepático y determinación de cálculos de predictores de fibrosis hepática. Como se observa en la siguiente figura la mayoría de la población fueron mujeres con el 60.76%.

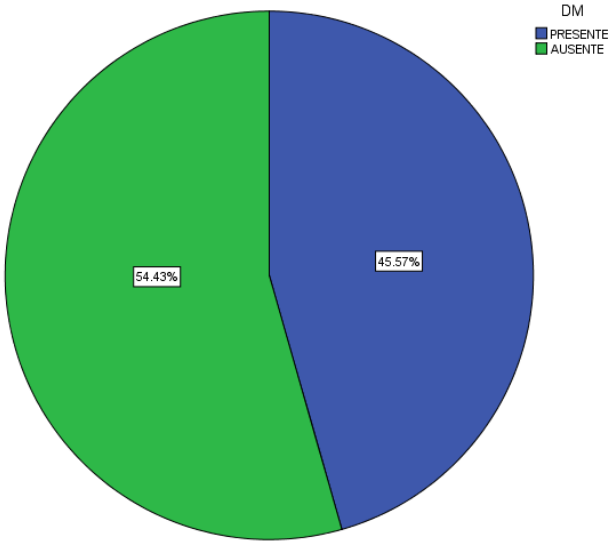


El promedio de edad fue de  $50.2 \pm 14.3$  años y con un peso promedio de  $84.1 \pm 20.9$  kg como se muestra en la siguiente figura.

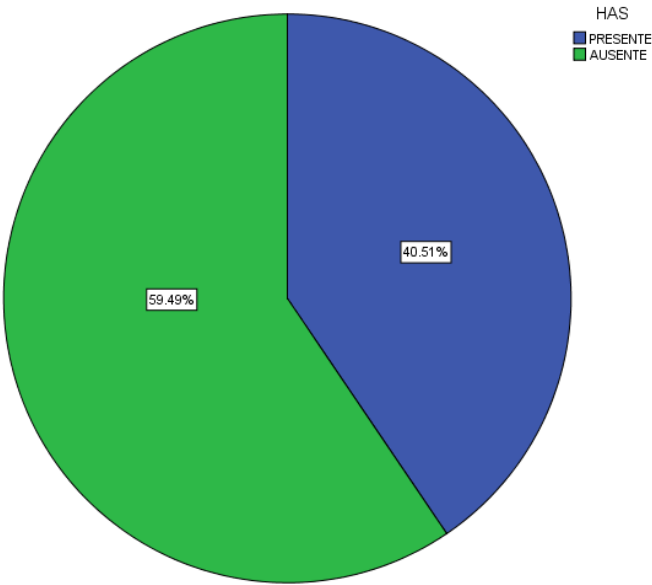
### **Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	79	26	90	50.22	14.305
PESO_KG	79	45.0	162.0	84.186	20.9139
TALLA_m	79	1.42	1.89	1.6277	.10101
CIRCUNFERENCIA_A BDOMINAL_cm	79	83	165	107.29	16.082
N válido (por lista)	79				

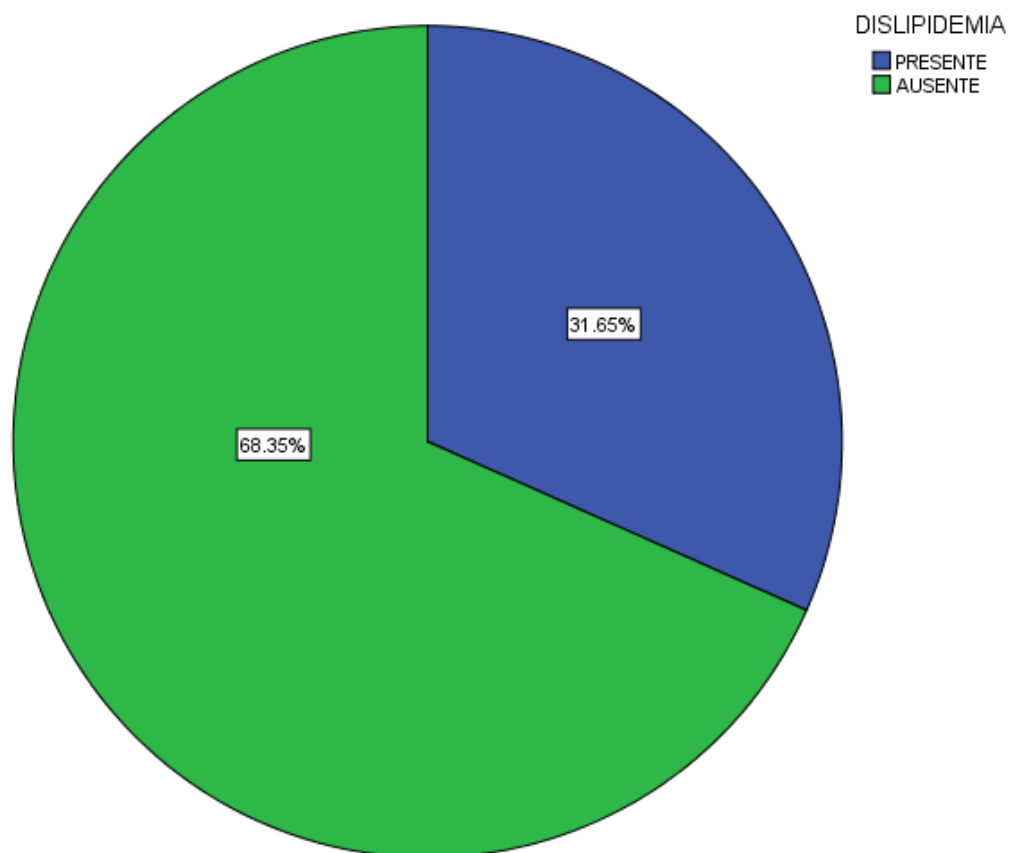
Respecto a las comorbilidades el 45.57% tuvieron diabetes mellitus.



El 40.51% tenían hipertensión arterial.



El 31.65% tenían dislipidemia.

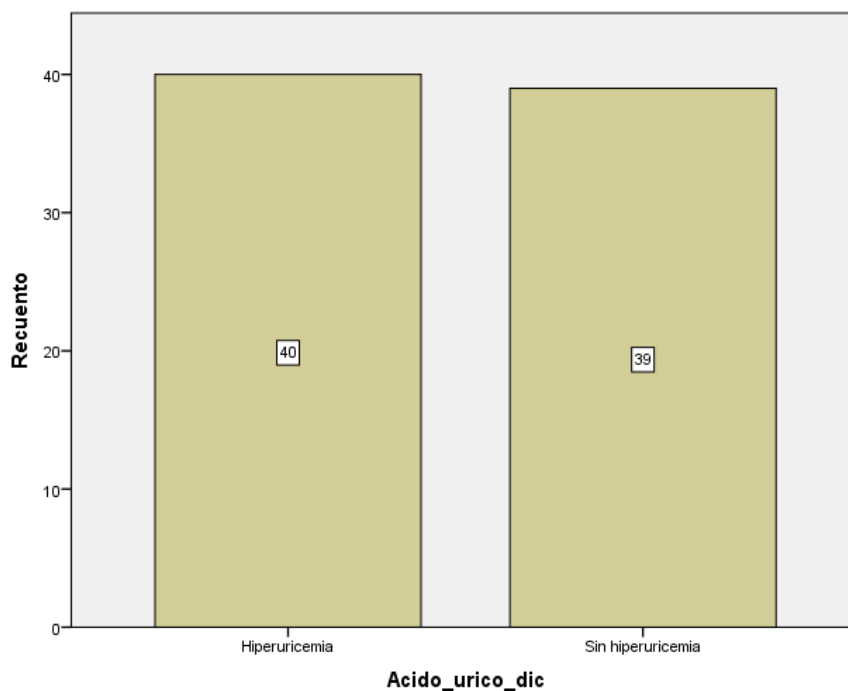


El factor de riesgo que se evaluó fue el ácido úrico y la media del nivel de ácido úrico en la población de estudio fue de 6.5 mg/dl. El resto de los laboratorios se muestran en la siguiente tabla.

### Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
GLUCOSA	79	61	432	148.11	82.192
COLESTEROL	79	75	320	181.44	57.668
TGS	79	39.0	895.0	191.684	141.9932
LDL	79	45	453	110.41	48.768
HDL	79	2.2	55.0	35.510	10.6285
AST	79	10	244	46.29	37.594
ALT	79	7	281	45.91	46.598
ALBUMINA	79	1.6	4.7	3.604	.7144
FA	79	12	193	60.49	33.646
GGT	79	10.0	158.0	37.608	24.0157
LEU	79	4.0	12.5	7.900	2.0756
HB	79	8.2	18.0	13.942	1.8537
HTO	79	23.7	57.0	41.501	5.7636
PLT	79	53	455	239.00	87.139
ACIDO_URICO	79	3.1	17.0	6.535	2.4087
N válido (por lista)	79				

Respecto a la hiperuricemia 40 participantes lo padecieron y 39 no lo tuvieron.



Dentro de la estadística descriptiva se determinó la asociación entre la hiperuricemia y los predictores de fibrosis hepática como APRI, FIB-4, NAFLD y el índice de hígado graso estableciendo puntos de cohorte de dichos cálculos para considerarlos positivos a fibrosis hepática. A continuación de muestran los resultados.



## ESTADISTICA ANALITICA

**Tabla cruzada**

Recuento		APRI_DIC		Total
		FIBROSIS	SIN FIBROSIS	
Acido_urico_dic	Hiperuricemia	11	29	40
	Sin hiperuricemia	12	27	39
Total		23	56	79

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.102 <sup>a</sup>	1	.749		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.005	1	.943		
Razón de verosimilitud	.102	1	.749		
Prueba exacta de Fisher				.808	.471
Asociación lineal por lineal	.101	1	.751		
N de casos válidos	79				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11.35.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En esta tabla de chi-cuadrada observamos que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la hiperuricemia y la fibrosis hepática determinada por medio del APRI, encontrando un valor de  $p = .749$ .

**Tabla cruzada**

Recuento		FIB_4_DIC		Total
		FIBROSIS	SIN FIBROSIS	
Acido_urico_dic	Hiperuricemia	9	31	40
	Sin hiperuricemia	7	32	39
Total		16	63	79

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.253 <sup>a</sup>	1	.615		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.050	1	.823		
Razón de verosimilitud	.254	1	.614		
Prueba exacta de Fisher				.781	.412
Asociación lineal por lineal	.250	1	.617		
N de casos válidos	79				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.90.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En esta tabla de chi-cuadrada observamos que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hiperuricemia y la fibrosis hepática determinada por medio de FIB-4, encontrando un valor de  $p = .615$ .

**Tabla cruzada**

Recuento		NAFLD_DIC		Total
		FIBROSIS	SIN FIBROSIS	
Acido_urico_dic	Hiperuricemia	14	26	40
	Sin hiperuricemia	9	30	39
Total		23	56	79

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1.360 <sup>a</sup>	1	.243		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.844	1	.358		
Razón de verosimilitud	1.369	1	.242		
Prueba exacta de Fisher				.323	.179
Asociación lineal por lineal	1.343	1	.247		
N de casos válidos	79				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11.35.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En esta tabla de chi-cuadrada observamos que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hiperuricemia y la fibrosis hepática determinada por medio de NAFLD, encontrando un valor de  $p = .243$ .

**Tabla cruzada**

Recuento

		HIGADO_GRASO_DIC		Total
		FIBROSIS	SIN FIBROSIS	
Acido_urico_dic	Hiperuricemia	27	13	40
	Sin hiperuricemia	30	9	39
Total		57	22	79

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.873 <sup>a</sup>	1	.350		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.467	1	.495		
Razón de verosimilitud	.877	1	.349		
Prueba exacta de Fisher				.453	.248
Asociación lineal por lineal	.862	1	.353		
N de casos válidos	79				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.86.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

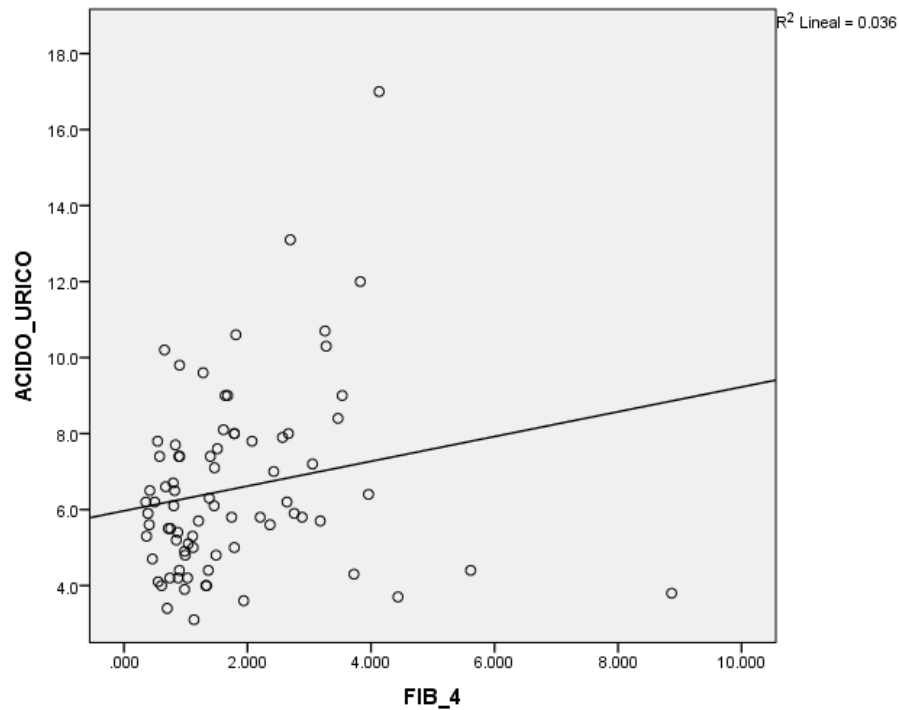
En esta tabla de chi-cuadrada observamos que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hiperuricemia y la fibrosis hepática determinada por el índice de hígado graso, encontrando un valor de  $p = .350$ .

**Correlaciones**

			ACIDO_URICO	FIB_4
Rho de Spearman	ACIDO_URICO	Coefficiente de correlación	1.000	.236*
		Sig. (bilateral)	.	.036
		N	79	79
	FIB_4	Coefficiente de correlación	.236*	1.000
		Sig. (bilateral)	.036	.
		N	79	79

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

También se realizó correlación entre la variable cuantitativa ácido úrico y los predictores de fibrosis en escala cuantitativa. En la tabla anterior se puede apreciar la correlación entre el ácido úrico y el FIB-4 encontrando un valor de  $r = .236$  y un valor de  $p = .036$ , lo cual indica que existe correlación positiva estadísticamente significativa entre el nivel de ácido úrico y el nivel de FIB-4.



En esta gráfica de dispersión se puede apreciar la correlación comentada, la cual indica que conforme aumenta el ácido úrico aumenta también la fibrosis hepática siendo esta correlación estadísticamente significativa.

También se determinó la asociación de la diabetes mellitus con fibrosis hepática encontrando los siguientes resultados:

**Tabla cruzada**

Recuento		NAFLD_DIC		Total
		FIBROSIS	SIN FIBROSIS	
DM	PRESENTE	16	20	36
	AUSENTE	7	36	43
Total		23	56	79

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	7.532 <sup>a</sup>	1	.006		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	6.229	1	.013		
Razón de verosimilitud	7.632	1	.006		
Prueba exacta de Fisher				.012	.006
Asociación lineal por lineal	7.437	1	.006		
N de casos válidos	79				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.48.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En esta tabla de chi-cuadrada observamos que se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la fibrosis hepática determinada por medio de NAFLD, encontrando un valor de  $p = .006$ .

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para DM (PRESENTE / AUSENTE)	4.114	1.450	11.674
Para cohorte NAFLD_DIC = FIBROSIS	2.730	1.264	5.896
Para cohorte NAFLD_DIC = SIN FIBROSIS	.664	.482	.914
N de casos válidos	79		

En esta tabla de estimación de riesgo observamos que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis por NAFLD con un valor de OR = 4.1 (95% IC 1.45 , 11.67), lo cual quiere decir que la diabetes aumenta 4.1 veces el riesgo de presentar fibrosis en comparación con quien no tiene diabetes.

**Tabla cruzada**

Recuento

		HIGADO_GRASO_DIC		Total
		FIBROSIS	SIN FIBROSIS	
DM	PRESENTE	31	5	36
	AUSENTE	26	17	43
Total		57	22	79

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	6.414 <sup>a</sup>	1	.011		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	5.201	1	.023		
Razón de verosimilitud	6.734	1	.009		
Prueba exacta de Fisher				.013	.010
Asociación lineal por lineal	6.333	1	.012		
N de casos válidos	79				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.03.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En esta tabla de chi-cuadrada observamos que se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la fibrosis hepática determinada por el índice de hígado graso, encontrando un valor de p = .011.

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para DM (PRESENTE / AUSENTE)	4.054	1.316	12.488
Para cohorte HIGADO_GRASO_DIC = FIBROSIS	1.424	1.082	1.875
Para cohorte HIGADO_GRASO_DIC = SIN FIBROSIS	.351	.144	.858
N de casos válidos	79		

En esta tabla de estimación de riesgo observamos que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis por el índice de hígado graso con un valor de OR = 4.05 (95% IC 1.31 , 12.48), lo cual quiere decir que la diabetes aumenta 4.05 veces el riesgo de presentar fibrosis en comparación con quien no tiene diabetes.



## **CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN**

- Este estudio se trató de 79 pacientes a quienes se les midieron los niveles de ácido úrico y se les realizó USG hepático y determinación de cálculos de predictores de fibrosis hepática.
- Todos los pacientes presentaron hígado graso al USG hepático.
- La mayoría de la población fueron mujeres con el 60.76%.
- El promedio de edad fue de  $50.2 \pm 14.3$  años y con un peso promedio de  $84.1 \pm 20.9$  kg.
- Respecto a las comorbilidades el 45.57% tuvieron diabetes mellitus, el 40.51% tenían hipertensión arterial y el 31.65% tenían dislipidemia.
- El factor de riesgo que se evaluó fue el ácido úrico y la media del nivel de ácido úrico en la población de estudio fue de 6.5 mg/dl.
- Respecto a la hiperuricemia 40 participantes lo padecieron y 39 no lo tuvieron.
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hiperuricemia y la fibrosis hepática determinada por APRI ( $p = .749$ ), FIB-4 ( $p = .615$ ), NAFLD ( $p = .243$ ) y el índice de hígado graso ( $p = .350$ ).
- Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el nivel de ácido úrico y el nivel de FIB-4 obteniendo un valor de  $r = .236$  y un valor de  $p = .036$ .
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la fibrosis hepática determinada por medio de NAFLD, con un valor de  $p = .006$ . De este modo se identificó a la diabetes como un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis por NAFLD con un valor de  $OR = 4.1$  (95% IC 1.45 , 11.67), lo cual indica que la diabetes aumenta 4.1 veces el riesgo de presentar fibrosis en comparación con quien no tiene diabetes.
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la fibrosis hepática determinada por el índice de hígado graso, con un valor de  $p = .011$ . De este modo se identificó a la diabetes como un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis por el índice de hígado graso con un valor de  $OR = 4.05$  (95% IC 1.31 , 12.48), lo cual indica que la diabetes aumenta 4.05 veces el riesgo de presentar fibrosis en comparación con quien no tiene diabetes.

- Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se pueden señalar algunos aspectos como el haberse realizado en una sola unidad médica (unicéntrico), el tamaño de la muestra limitado y el diseño del estudio, dado que se trató de un estudio observacional y transversal.
- Se puede concluir que, aunque no se encontró asociación significativa entre la hiperuricemia y los marcadores de fibrosis, esto pudo deberse al tamaño de la muestra o al punto de cohorte utilizado para la hiperuricemia. Por otro lado, si se obtuvo correlación positiva entre el nivel de ácido úrico y el nivel de FIB-4, lo cual sugiere que a mayor hiperuricemia mayor será el grado de fibrosis. Se confirma la asociación entre la diabetes y el desarrollo de fibrosis medido por NAFLD y por el índice de hígado graso.

### **PERSPECTIVAS**

A manera de perspectiva se pueden diseñar nuevos estudios, idealmente multicéntricos, con mayor tamaño de muestra y con diseño prospectivo y longitudinal para determinar con mayor precisión la relación entre la hiperuricemia y el desarrollo de fibrosis hepática.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Ott B. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
2. Sanyal AJ. NASH: A global health problem. *Hepatology* 2011;41: 670-674.
3. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 7392-7402.
4. Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., & Bolondi, L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology* . 2018; 24: 3361–3373.
5. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
7. National Institute for Health and Care Excellence (UK). NonAlcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
8. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 471-483.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
10. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh KL, Hamaguchi M, Hashimoto E, Kim SU, Lesmana LA, Lin YC, Liu CJ, Ni YH, Sollano J, Wong SK, Wong GL, Chan HL, Farrell G. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017- Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 70-85.
11. Clark J, Brancati F, Diehl A. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:960-967.
12. Daniel A, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma C, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010- 3014.
13. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64:73-84.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34:274-85.
15. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017; 66:1138-53.

16. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia NC, et al. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 71:453-9.
17. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019; 84:69-99.
18. Otgonsuren M, Stepanova M, Gerber L, Younossi ZM. Anthropometric and clinical factors associated with mortality in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2013;58:1132-40
19. Lina Lambis A.,1 José Belisario Solana T., MD,2 Bertha Gastelbondo P.,1 Daniel Romero S.,1 Daniela Garrido C.,1 Walter Puello R., MD3 María C. García E.,1 Amileth Suarez C.4 Risk Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Colombian Caribbean Population. *Rev Col Gastroenterol* 2016; 31: 274-85.
20. Golabi, P.; Fukui, N.; de Avila, L.; Paik, J.; Srishord, M.; Younossi, Z.M. The Global Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1177–1178.
21. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; 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: 73–84.
22. Yang, J.D.; Abdelmalek, M.F.; Pang, H.; Guy, C.D.; Smith, A.D.; Diehl, A.M.; Suzuki, A. Gender and Menopause Impact Severity of Fibrosis Among Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2014;59: 1406–1414.
23. Estes, C.; Razavi, H.; Loomba, R.; Younossi, Z.; Sanyal, A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018, 67, 123–133.
24. Vuorinen-Markkola H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Merab* 1994; 78:25-9.
25. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Uric acid: a uremic toxin? *Blood Purif* 2006; 24:67-70.
26. Fernández-Rodríguez CM, Aller R, Gutiérrez-García ML, Ampuero J, Gómez-Camarero J, Martín-Mateos RM, Burgos-Santamaría D, Rosales JM, Aspichueta P, Buque X, Latorre M, Andrade RJ, Hernández-Guerra M, Romero-Gómez M. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111 :264-269.
27. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2010; 52: 578-89.
28. Steinmann B, Gitzelmann R, Van den Berghe G. Disorders of Fructose Metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1489-520.
29. Maenpaa PH, Raivio KO, Kekomaki MP. Liver adenine nucleotides: fructose-induced depletion and its effect on protein synthesis. *Science.* 1968; 161: 1253-4.
30. Van den Berghe G. Fructose: metabolism and short-term effects on carbohydrate and purine metabolic pathways. *Prog Biochem Pharmacol.* 1986; 21:1-32.
31. Raivio KO, Becker A, Meyer LJ, Greene ML, Nuki G, Seegmiller JE. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism.* 1975;24 :861-9
32. Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet.* 1967;2 :528-31.
33. Jensen, T., Abdelmalek, M.F., Sullivan, S., Nadeau, K.J., Green, M., Roncal, C., Nakagawa, T., Kuwabara, M., Sato, Y., Kang, D-H., Tolan, D.R., Sanchez-Lozada, L.G., Rosen, H.R., Lanaspá,

- M.A., Diehl, A.M., Johnson, R.J., Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Journal of Hepatology* 2018; 68: 1063-1075.
34. Ishimoto T, Lanaspas MA, Le MT, Garcia GE, Diggle CP, Maclean PS, et al. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109: 4320-5.
  35. Lanaspas MA, Cicerchi C, Garcia G, Li N, Roncal-Jimenez CA, Rivard CJ, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7: 48801
  36. Barba EJR. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática 2008; 55: 216-232.
  37. Chrobot A. Steatohepatitis, overweight, obesity in adolescents – civilization problem in next years? Prevalence of abnormal serum aminotransferase values – diagnostic problem. *Case Rep Pract Rev* 2001; 2: 265-267.
  38. Lizardi CJ, Motola KD, Guevara GL. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma. *Gac Med Mex* 2004; 140: 77-83.
  39. Fassio E, Álvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-826.
  40. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
  41. García MC. Controversias en esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 7-10.
  42. P. Angulo. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231
  43. T. Poynard, G. Lenaour, J.C. Vaillant, *et al.* Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:657-663
  44. O. Rouviere, M. Yan, M.S. Dressner, et al. MR elastography of the liver. Preliminary results. *Radiology* 2006; 240: 440-448
  45. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, Ghoshdastidar B, Goyal G, Batin M, Mukherjee D, Sengupta U, Chatterjee S, Sengupta N, Management of Asymptomatic Hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14 : 93-100.
  46. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum*. 1972 ;15:189-92.
  47. Veronese N, Stubbs B, Trevisan C, Bolzetta F, Rui MD, Maggi S, et al. Results of an Observational Cohort Study of Hyperuricemia as a Predictor of Poor Physical Performance in the Elderly. *Arthritis Care Res*. 2017;69: 1238–44.
  48. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of Oestrogen Therapy on Plasma and Urinary Levels of Uric Acid. *Br Med J*. 1973; 1:449–51.
  49. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2014 ;26:186–91.
  50. Barr WG. Uric Acid. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 165.
  51. Giorgio Bedogni, Stefano Bellentani, Lucia Miglioli, Flora Masutti, Marilena Passalacqua, Anna Castiglione and Claudio Tiribelli\*. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006; 6:33. doi: 10.1186 / 1471-230X-6-33.
  52. 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: 846-854.

53. Treeprasertsuk, S., Björnsson, E., Enders, F., Suwanwalaikorn, S. y Lindor, . Puntuación de fibrosis NAFLD: un predictor pronóstico de mortalidad y complicaciones hepáticas en pacientes con NAFLD. *World journal of gastroenterology* 2013; 19, 1219-1229.
54. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
55. Khan DA, Fatima-Tuz-Zuhra, Khan FA, Mubarak A. Evaluación de la precisión diagnóstica de APRI para la predicción de fibrosis en pacientes con hepatitis C. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20: 122-126.
56. Sterling, R.K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M.C., Montaner, J., S. Sulkowski, M., Torriani, F.J., Dieterich, D.T., Thomas, D.L., Messinger, D. and Nelson, M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325.