



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

HOSPITAL MÉDICA SUR, S.A.B. DE C. V.

**ASOCIACIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA CON LA
ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA EN
PACIENTES DEL HOSPITAL MÉDICA SUR**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. JULIA MARÍA ZUARTH VÁZQUEZ

TUTORA DE TESIS
DRA. EVA JUÁREZ HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021.



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.

ÍNDICE GENERAL

I.	RESUMEN	3
II.	ANTECEDENTES	5
III.	MARCO TEÓRICO	6
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
VI.	JUSTIFICACIÓN	18
VII.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	19
VIII.	HIPÓTESIS	20
IX.	MATERIALES Y MÉTODOS	21
X.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
XI.	RESULTADOS	26
XII.	DISCUSIÓN	33
XIII.	CONCLUSIONES	37
XIV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

I. RESUMEN

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo, su creciente prevalencia paralela al incremento de los factores de riesgo metabólicos, ha despertado interés por investigar otros mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo y progresión. La asociación entre la función tiroidea y la EHGNA continúa siendo controversial. Debido a que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en la composición corporal, el metabolismo de los lípidos, y la resistencia a insulina, su deficiencia podría verse asociada al desarrollo de EHGNA. Esta línea de investigación abre una nueva oportunidad de diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Objetivo: Determinar la asociación entre los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) con la presencia de EHGNA en sujetos asintomáticos que acudieron a chequeo preventivo, en quienes se diagnosticó EHGNA mediante elastografía transitoria (ET), empleando el parámetro de atenuación controlada (CAP); así como su asociación con la presencia de fibrosis hepática y la presencia de los componentes del síndrome metabólico. Además de describir la prevalencia de EHGNA en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrolectivo, transversal, unicéntrico de pacientes que acudieron a chequeo preventivo al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) del Hospital Médica Sur, entre enero 2019 y octubre 2020.

Resultados: De un total de 3,789 sujetos incluidos, al 44.6% (1688) se le realizó diagnóstico de EHGNA mediante ET (Fibroscan®), siendo S3 (esteatosis hepática grado 3) el 25.1% (952). Y se diagnosticó fibrosis hepática significativa (LSM > 7 kPa) al 2.6% (97). La mediana de edad fue de 48 años [43- 55] y el 59% fueron hombres (2236). Las variables que se asociaron de forma independiente a EHGNA fueron la circunferencia de cintura (OR= 6.23, IC 95%: 4.79- 8.10, $p \leq 0.0001$), presencia de síndrome metabólico (OR= 5.09, IC 95%: 4.24- 6.09, $p < 0.0001$), glucosa en ayuno alterada (OR= 2.90, IC 95%: 2.51- 3.36, $p \leq 0.0001$), hipertensión arterial (OR= 2.29, IC 95%: 2.0- 2.63, $p \leq 0.0001$), colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres (OR= 2.19, IC 95%: 1.91- 2.5, $p \leq 0.0001$), y ser de género masculino (OR= 1.54, IC 95%: 1.42- 1.67, $p \leq 0.0001$). Sin encontrarse asociación independiente de acuerdo a los niveles de TSH: > 4.5 mUI/L (OR= 1.22, IC 95%: 0.97- 1.53, $p = 0.085$) y > 2.5 mUI/L (OR= 1.19, IC 95%: 1.04- 1.35, $p = 0.010$). Sin embargo, mayores niveles de TSH se asociaron a componentes de síndrome metabólico, principalmente a cifras de triglicéridos > 150 mg/dl (TSH > 3.0 mUI/L, OR= 1.42, IC 95%: 1.23- 1.65, $p \leq 0.0001$) en el análisis univariado y en el multivariado (OR= 1.43, IC 95%: 1.21- 1.68, $p \leq 0.0001$). Entre los que tuvieron hipotiroidismo subclínico, la prevalencia de EHGNA fue de 37% (10), siendo S3 el 33.3%; y de los que tuvieron hipotiroidismo clínico, fue de 53.3%, siendo el 26.7% S3.

Conclusiones: Los niveles de TSH no se asociaron de manera independiente con la presencia de EHGNA. No obstante, sí existe una asociación entre la TSH y los componentes del síndrome metabólico, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar EHGNA, además de las complicaciones asociadas a ambas entidades.

II. ANTECEDENTES

Las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono ¹. La mayoría de los genes clave involucrados en estas vías metabólicas, son reguladas por los receptores de hormonas tiroideas Beta (THR- β), expresados de forma predominante en el hígado. ^{2,3} Desde 1900, von Noorden reconoció la relación entre la glándula tiroidea y el desarrollo del hígado graso, ⁴ siendo hasta 1930 que se determinó la relación de la hipercolesterolemia con las alteraciones en la función tiroidea. En los primeros estudios realizados con modelos murinos, se observó que la disminución de la función tiroidea reduce la lipólisis en el tejido adiposo debido a la disminución en la secreción de insulina y aumento de la resistencia a la insulina en el mismo tejido. Esto aumenta la captación hepática de ácidos grasos, que a su vez, induce la resistencia a la insulina (RI) hepática y subsecuentemente la lipogénesis *de novo*. ⁵

El término Esteatohepatitis No-Alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), fue por primera vez descrito en 1980 en pacientes con evidencia histológica de hepatitis alcohólica mediante biopsia hepática, principalmente en mujeres que tenían obesidad y sin historia de consumo de alcohol. Posteriormente, surgió el término de Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA o NAFLD, por sus siglas en inglés), abarcando un espectro más amplio de la enfermedad, que va desde esteatosis hepática simple hasta inflamación o NASH, con riesgo de desarrollar fibrosis, cirrosis y complicaciones hepáticas como carcinoma hepatocelular (CHC), hipertensión portal y enfermedad hepática en etapa terminal (ESLD, por sus siglas en inglés). ⁶

III. MARCO TEÓRICO

Actualmente, la EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo. Su prevalencia en la población general se estima entre el 20% y el 45%, con algunas diferencias de acuerdo al método de diagnóstico empleado, la edad, el sexo y la etnia de los grupos estudiados. En países occidentales, encabeza la lista de causas de trasplante hepático y es la tercera causa de CHC. Las tasas más altas se han reportado en Sudamérica y el Suroeste de Asia, seguido de Estados Unidos de América y Europa. El crecimiento exponencial de la prevalencia de EHGNA ha ido a la par de las condiciones metabólicas asociadas a ella como son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la RI, la dislipidemia y la obesidad. La prevalencia global de EHGNA en pacientes con sobrepeso es del 58%, mientras que en pacientes con diagnóstico de DM2, dislipidemia y obesidad, va del 70 al 90% ⁷.

En México, un porcentaje considerable de la población reúne factores de riesgo importantes para desarrollar EHGNA; y de acuerdo a datos epidemiológicos disponibles, se ha reportado una prevalencia que va del 14% al 50%. Siendo más frecuente en el sexo masculino, en mayores de 50 años, en presencia de obesidad y DM2. Se ha considerado a la EHGNA como el componente hepático del síndrome metabólico (SM), y aunque la prevalencia de SM es más frecuente en pacientes con obesidad, algunos pacientes no obesos también pueden desarrollar EHGNA con una prevalencia conocida del 3 al 30%. ⁸

La EHGNA se caracteriza por la acumulación de grasa en más del 5% de las células hepáticas con evidencia por medio de imagenología o análisis histológico, en individuos sin consumo

significativo de alcohol (más de 21 bebidas a la semana o más de 30 gramos al día en hombres y más de 14 bebidas a la semana o más de 20 gramos al día en mujeres), sin consumo de medicamentos hepatotóxicos, ni otras causas conocidas de esteatosis hepática secundaria o de enfermedad hepática crónica como infecciones (virus de hepatitis B o C), autoinmunes o hereditarias.^{9,10}

Debido a que es una entidad multifactorial y dinámica, en su fisiopatología y evolución participan diversos factores ambientales, metabólicos y genéticos. Los más estudiados son la RI, la sobrealimentación con dieta abundante en grasas saturadas, carbohidratos refinados y fructosa, el sedentarismo, la obesidad y la dislipidemia¹¹. Es bien conocido que la RI, con la alteración de la captación de glucosa y del metabolismo hepático de los lípidos, aumenta la síntesis de triglicéridos mediante la lipogénesis *de novo*, generando lipólisis periférica y mayor captación hepática de ácidos grasos libres. Esto aunado a disfunción mitocondrial, produce generación de radicales libres, con la consecuente acumulación de especies reactivas de oxígeno que promueven la peroxidación de lípidos, el estado inflamatorio y el estrés oxidativo, provocando mayor daño hepático.

El pronóstico de la EHGNA es generalmente benigno en ausencia de fibrosis, sin embargo, aproximadamente el 40% puede progresar, con una tasa media anual de 0.09% de un estadio a otro, de los cuales el 20% puede desarrollar cirrosis y/o CHC, llevando eventualmente a falla hepática y a la necesidad de trasplante hepático.^{12,13} En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos al diagnóstico, y es hasta que se encuentra como hallazgo

incidental, en un estudio de imagen que se realizó por otras condiciones clínicas. Por lo que se vuelve recomendable realizar escrutinio a quienes cuenten con factores de riesgo importantes para desarrollar EHGNA, mediante métodos no invasivos como el ultrasonido (US) abdominal y/o biomarcadores séricos, siendo estos últimos poco confiables en casos de fibrosis avanzada, ya que pueden ser normales. Existen modelos serológicos de evaluación para estimar el riesgo de esteatosis hepática, como el índice de hígado graso (FLI, *fatty liver index*), SteatoTest, NAFLD liver fat score, lipid accumulation product y hepatic steatosis index (HSI), así como modelos predictivos de fibrosis hepática como el NAFLD fibrosis score (NFS), FIB- 4 score, entre otros; siendo estrategias más útiles en la detección de fibrosis avanzada que en grados intermedios y tempranos de EHGNA. ^{9,13,14}

El US abdominal es el método radiológico de primera línea para la detección de EHGNA, ya que al no ser invasivo, es accesible, ampliamente disponible y de bajo costo, con una certeza diagnóstica aceptable (sensibilidad para detectar esteatosis moderada a severa del 60%-94% y especificidad entre 84%-95%). La limitación que tiene es que es operador-dependiente, resultando poco preciso para establecer el diagnóstico de EHGNA en casos de esteatosis leve y para detectar estadios tempranos de fibrosis. ^{12,15} A la fecha, la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para establecer el diagnóstico de EHGNA, sin embargo, es un procedimiento invasivo con riesgo de complicaciones, con probabilidad de error de muestreo e interpretación de histología inter-observador, además de ser de alto costo. Lo que ha justificado el desarrollo y uso de otros métodos de imagen no invasivos, como son la resonancia magnética (RM) por espectroscopia o por determinación de la fracción de la densidad protónica de grasa (PDFF), y las

basadas en US como la elastografía transitoria (ET).^{12,16,17} Para ambas, su disponibilidad en México es limitada.

La ET (FibroScan® EchoSens, Paris, France) es una técnica basada en ultrasonido que se desarrolló hace más de 15 años, inicialmente empleada y validada para valorar el grado de fibrosis en hepatopatías crónicas como la secundaria a VHC (virus de hepatitis C), con coinfección por VIH, y la enfermedad colestásica. Años después se agregó el «parámetro de atenuación controlada» (CAP, por sus siglas en inglés), herramienta adicional que mide la atenuación con la cual el haz del ultrasonido atraviesa el hígado, lo cual correlaciona con las características viscoelásticas del hígado, dependiendo de la cantidad de gotas de grasa existente en los hepatocitos.¹⁸⁻²⁰ La ET posee una sonda emisora-receptora que emite dos tipos de ondas: una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático y una onda de ultrasonido que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda. Dentro de las ventajas de la ET, se encuentran que puede valorar un volumen de tejido 100 veces superior al de la biopsia hepática, permite clasificar simultáneamente el grado de esteatosis y fibrosis (rigidez del hígado) en un solo procedimiento con una precisión entre 85% a 90%, y puede repetirse para realizar el seguimiento de enfermedades hepáticas crónicas^{12,20}

El rendimiento del CAP para detectar cualquier grado de esteatosis mayor a grado 1 (> S1), es muy buena y mucho mejor que la del modo B del US abdominal, como método diagnóstico de escrutinio para EHGNA, además de no ser invasiva, es costo-efectiva y de corta duración, con la facilidad de obtener los resultados de inmediato. La falla en la obtención de la medición puede

sucedan en menos del 5% de los casos, siendo más común en pacientes con obesidad, ascitis, o cirrosis hepática descompensada. La elastografía por RM tiene una sensibilidad similar, sin embargo, implica mayor costo y mayor tiempo para realizarse. ^{18,21,22}

Enfermedad por hígado graso no alcohólico inducida por Disfunción tiroidea.

De acuerdo a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés), el SM y sus entidades asociadas: obesidad, DM2, hipertensión arterial y dislipidemia, son factores de riesgo bien establecidos para EHGNA. Por otro lado, otras endocrinopatías como el hipotiroidismo, el hipopituitarismo, el hipogonadismo y el síndrome de ovario poliquístico, son factores de riesgo emergentes, de los cuales existe menos conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos y moleculares responsables de la esteatogénesis. ^{23,24}

Recientemente, se ha sugerido el término de la entidad “EHGNA inducida por hipotiroidismo” (HIN, por sus siglas en inglés). ²⁵ Uno de los primeros estudios en sugerir una asociación entre el hipotiroidismo y la EHGNA se publicó en 2003 por Liangpunsakul et al. Desde entonces se han desarrollado varios estudios para evaluar la significancia científica y clínica de esta asociación. Uno de los estudios más grandes que apoyan esta asociación es el Rotterdam Study, cohorte de 9,419 participantes seguida por 10 años, en donde se confirmó que el riesgo de desarrollar EHGNA fue significativamente mayor en sujetos con hipotiroidismo subclínico y clínico que en los eutiroideos. ¹ Incluso ajustando por factores de riesgo metabólicos, como índice de masa corporal (IMC), triglicéridos, colesterol HDL, hipertensión y diabetes; la TSH fue un factor de riesgo independiente para EHGNA ¹¹.

Definición de Hipotiroidismo primario.

El hipotiroidismo resulta de la deficiencia de las hormonas tiroideas o de su acción a nivel tisular, o bien de las alteraciones en su transporte, metabolismo y acción intracelular; debido a la disfunción de alguno de los pasos que constituyen el eje hipotálamo- hipófisis- tiroides. La disfunción de la glándula tiroides o hipotiroidismo (HT) primario es la causa más frecuente y las causas más frecuentes de éste son la tiroiditis crónica autoinmune, también llamada “tiroiditis de Hashimoto”, seguida de la iatrogénica que puede ser resultado del tratamiento del hipertiroidismo, la postquirúrgica, la secundaria a deficiencia o exceso de yodo y el uso de fármacos que alteran la producción de hormonas tiroideas y por último, la enfermedad nodular tiroidea y el cáncer de tiroides. ^{26,27}

Debido a la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas típicas, como son la fatiga, somnolencia, aumento de peso, estreñimiento, entre otras, el diagnóstico del HT se determina de manera bioquímica, con las pruebas de función tiroidea en sangre. En donde para el HT clínico, la TSH se encuentra elevada y la concentración de hormona tiroidea libre (T4L) baja, y en el hipotiroidismo subclínico la TSH se encuentra elevada y la T4L normal. El HT secundario se caracteriza por una concentración de T4L baja con TSH inapropiadamente baja, del cual no hablaremos en este estudio. Los estudios de imagen no se recomiendan en el abordaje inicial debido a que son de poca utilidad, a menos de que se detecte a la exploración física de cuello un aumento de crecimiento de la glándula tiroidea. ²⁸

El HT es una endocrinopatía relativamente común, que afecta al 0.1 al 2% de la población general, en la que predomina el género femenino y su incidencia aumenta con la edad, siendo hasta del 10% en mayores de 60 años. De acuerdo a datos disponibles en México, su prevalencia es de 2% (3 de cada 1000 mujeres mayores de 50 años), y en EUA de 4.6% (0.3% clínico y 4.3% subclínico) de acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III (NHANES III, por sus siglas en inglés), en donde también se reportó que las concentraciones medias de TSH fueron significativamente menores en raza afroamericana que en blancos americanos y mexicanos. ²⁹

Es bien conocido que la disfunción tiroidea se asocia a ganancia de peso, RI y alteraciones del metabolismo de los lípidos, siendo una de las causas más frecuentes de dislipidemia secundaria, principalmente con elevación de colesterol de baja densidad (LDL, Low-density lipoprotein-cholesterol) y triglicéridos, secundaria a disminución de la actividad del receptor de LDL y liberación de lipoproteínas altas en triglicéridos. Por ese motivo, se asocia a mayor riesgo cardiovascular y mortalidad relacionada a aterosclerosis. Los mecanismos fisiopatológicos que se encuentran en estudio para demostrar su asociación con la EHGNA, son la RI, la dislipidemia, el estrés oxidativo, la alteración de las hormonas sexuales, y la acción directa de la TSH (hormona estimulante de tiroides) sobre las células hepáticas. ²⁷

La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con EHGNA se ha reportado del 15 al 36%, incrementando aún más el riesgo de complicaciones hepáticas y extrahepáticas, principalmente los eventos cardiovasculares, que corresponden a la primera causa de muerte en los pacientes con EHGNA. ³⁰ Los niveles de TSH pueden variar de acuerdo a la edad y a otras condiciones clínicas

del paciente. Las guías americanas, *American Thyroid Association (ATA)*, *American Association of Clinical Endocrinologists*, y europeas, *European Thyroid Association (ETA)*, actualmente recomiendan que el corte para hacer diagnóstico de hipotiroidismo subclínico sea entre 4.0 a 4.5 mIU/L con T4L normal. Sin embargo, resaltan la importancia del criterio clínico del médico para la individualización de la terapia en cada caso.

El aumento en la prevalencia de la función tiroidea “normal-disminuida” y el hipotiroidismo subclínico en la población general, se ha visto involucrado en el desarrollo de complicaciones asociadas al SM y, en particular, a enfermedad cardiovascular.³¹ En un estudio reciente del 2020, cohorte en EUA seguida por 23 años, se demostró el impacto de los niveles de TSH en rangos de función tiroidea “normal- disminuida” (definida como niveles de TSH > 2.5 mIU/mL), sobre la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular en sujetos con EHGNA.³²

Se ha documentado en estudios recientes que los niveles de TSH se asocian de manera independiente a la presencia de esteatohepatitis y fibrosis avanzada (F3-F4) en biopsia hepática, especialmente en sujetos con TSH mayor a 2.5 mIU/L, con función tiroidea normal baja³³. Mismo hallazgo en otro estudio multi-étnico por el mismo grupo de investigadores, en 2018 en EUA con 7,259 adultos.³⁴ Asimismo, se demostró que la administración de hormonas tiroideas disminuyó la cantidad de triglicéridos en el hígado, la inflamación hepática y atenuó el daño hepático en modelos murinos con esteatohepatitis³⁵, así como la mejoría de la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico en otro estudio, y en pacientes con diagnóstico de

hipertiroidismo, mejoría de NASH por biopsia hepática.³⁶ Por lo anterior, se postula que el estado hipotiroideo contribuye a la progresión de la esteatosis a fibrosis hepática.^{36,37}

Los cambios en los niveles de TSH en el hipotiroidismo incluyen: incremento en su secreción, su lenta degradación, y disminución o ausencia de su ritmo circadiano. El aumento de los niveles de TSH sugieren disminución de la función o liberación de las hormonas tiroideas, lo cual lleva a reducción de la lipólisis y de la gluconeogénesis, con la consiguiente alteración de la depuración de triglicéridos y la beta-oxidación de ácidos grasos libres, potencializando la acumulación hepática de estos triglicéridos y recaptación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Asimismo, la reducción del gasto energético en reposo que ocurre en la disfunción tiroidea, favorece el almacenamiento de grasa en el hígado y altera los niveles de adipocitocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), leptina y adiponectina, resultando en inflamación hepática y estrés oxidativo, el cual confiere efectos hepatotóxicos directos con la producción de radicales libres, contribuyendo a la progresión del daño hepático.³⁸⁻⁴⁰

En estudios en modelos murinos se ha demostrado la disminución de los niveles hepáticos de hormonas tiroideas en EHGNA y un defecto en la expresión de deiodinasa intrahepática, siendo un punto clave de la inflamación y progresión del daño hepático. Existe literatura reciente que sugiere que los ácidos grasos intrahepáticos podrían alterar la actividad de los receptores de hormonas tiroideas, con este estado de hipotiroidismo local aparente que disminuye la actividad de lipasas hepáticas y promueven la acumulación de triglicéridos. En un estudio fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, que evalúa la seguridad de un agonista

selectivo de receptor- beta de hormona tiroidea, Resmetirom (MGL-3196), en pacientes con EHGNA (MAESTRO-NAFLD-1), en resultados preliminares se demostró disminución significativa del contenido de grasa hepática en pacientes con NASH o EHGNA después de 12 y 36 semanas de tratamiento. ⁴¹ Y Bruinstroop et al. demostraron que el tratamiento con dosis bajas de hormonas tiroideas fue eficaz para reducir el contenido de grasa hepática en pacientes con EHGNA. ⁴²

Estos resultados amplían esta línea de investigación sobre la función tiroidea en la fisiopatología de EHGNA, ofreciendo una nueva oportunidad de tratamiento, además de identificar los factores de riesgo asociados a su desarrollo y progresión.⁴³

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EHGNA representa un importante problema de salud mundial con una carga sanitaria y económica sustancial, debido al aumento en el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular, hepática y por cualquier causa. Observándose gran impacto en nuestra población, este último año durante la pandemia de coronavirus SARS-COV-2, asociado al mal control de las enfermedades metabólicas crónico- degenerativas infra diagnosticadas que influyeron en el pronóstico de la enfermedad (COVID-19).

Debido a su creciente prevalencia, el campo de la EHGNA ha evolucionado rápidamente en la última década, actualmente diversos estudios clínicos se encuentran evaluando los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo y la eficacia de nuevas terapias para prevenir, tratar o revertir la progresión de la esteatosis y fibrosis hepática. No existen estudios que evalúen la asociación de la disfunción tiroidea con la EHGNA con el uso de elastografía transitoria (FibroScan®) como método diagnóstico de EHGNA.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los niveles séricos de TSH con la EHGNA, diagnosticada por elastografía transitoria (FibroScan®)?

VI. JUSTIFICACIÓN

A la fecha, los estudios que existen para evaluar esta asociación han arrojado resultados controversiales. Diversos ensayos clínicos aún se encuentran evaluando la eficacia de nuevas terapias farmacológicas para prevenir, tratar o revertir la progresión de la esteatosis y fibrosis hepática. Este estudio proporciona información a la comunidad científica sobre los factores de riesgo asociados a EHGNA y la probable asociación con las alteraciones de la glándula tiroides.

Resultando de gran interés para médicos internistas, gastroenterólogos y endocrinólogos, identificar otros factores de riesgo asociados además de los componentes del SM, y realizar el diagnóstico oportuno de EHGNA, ya que esta puede ser reversible cuando se detecta en etapa temprana (esteatosis simple) si se realizan cambios en el estilo de vida.

Desde finales del año 2018, en el Hospital Médica Sur, se cuenta con el estudio de ET (FibroScan®) para detectar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática, que se realiza a pacientes que acuden a chequeo preventivo al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT), siendo el primer hospital en introducir esta técnica como escrutinio en sujetos sanos. Lo cual nos permite mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes.

VII. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

a. **Objetivo primario:**

- i. Determinar si existe asociación entre los niveles de TSH con EHGNA utilizando el CAP de la elastografía transitoria en pacientes que acudieron a chequeo preventivo en el Hospital Médica Sur.

b. **Objetivos Secundarios:**

- i. Determinar la asociación entre los niveles de TSH y el grado de esteatosis hepática con CAP, mediante elastografía transitoria en pacientes con EHGNA.
- ii. Determinar la asociación entre los niveles de TSH y el grado de fibrosis hepática con la medición de rigidez hepática, mediante elastografía transitoria en pacientes con EHGNA.
- iii. Determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico en pacientes con EHGNA.
- iv. Determinar la asociación de los niveles de TSH con la presencia de los componentes del síndrome metabólico.

VIII. HIPÓTESIS

Niveles séricos elevados de TSH se asocian de manera independiente a la presencia de EHGNA medida por CAP de elastografía transitoria (FibroScan®) en pacientes adultos que acuden a chequeo preventivo en el CIDyT del Hospital Médica Sur.

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal, no aleatorio, abierto, retrolectivo. Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes adultos que acudieron a chequeo preventivo de enero de 2019 a octubre 2020, al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) del Hospital Médica Sur. El estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación de Médica Sur, S.A.B de C.V. identificado con la clave 2021- EXT- 594.

Se incluyeron los expedientes de pacientes adultos que contaron con datos completos de valoración clínica, antropométrica, bioquímica y de elastografía transitoria (Fibroscan®, Echosens). Se excluyeron los expedientes de pacientes que tuvieran diagnóstico previo de enfermedad hepática distinta a EHGNA como hepatitis viral (virus de hepatitis B o C), hepatitis autoinmune, hereditarias (Wilson, hemocromatosis, deficiencia de alfa 1- anti-tripsina), cirrosis hepática descompensada, consumo significativo de alcohol (hombres más de 21 bebidas a la semana = más de 210 gramos a la semana o más de 30 gramos al día o y mujeres más de 14 bebidas a la semana = más de 140 gramos a la semana o más de 20 gramos al día), infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y que no cumplieran con criterios de validez para elastografía transitoria (Fibroscan®, Echosens) con IQR/M ,mayor o igual a 30%.

Descripción de procedimientos y variables.

Valoración clínica: A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa con interrogatorio y exploración física general por médico especialista en Medicina Interna. Se recolectaron variables demográficas, antecedentes heredofamiliares y personales patológicos de enfermedades crónico-degenerativas. Se definió al síndrome metabólico de acuerdo con la ATP III (Adult Treatment Panel III) con los siguientes criterios diagnósticos: presencia de 3 o más:

- Circunferencia de cintura aumentada (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres)
- Triglicéridos > 150 mg/dl o con tratamiento
- C- HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento
- Presión arterial > 130/ 85 mmHg o con tratamiento
- Glucosa en ayuno > 100 mg/dl o con tratamiento hipoglucemiante.

Valoración antropométrica: Se obtuvieron datos antropométricos, de circunferencia de cintura y de cadera en centímetros por nutrióloga estandarizada, medida con cinta métrica sobre la línea entre el borde costal inferior y la cresta iliaca del paciente. Se calculó índice cintura- cadera (ICC) dividiendo el resultado obtenido de circunferencia de cintura entre el de cadera. El porcentaje de grasa corporal y el peso en kilogramos, se midió mediante impedancia eléctrica (Tanita Corporation, Tokyo, Japan), y la talla en metros con estadímetro. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula: peso/ talla². Se definió sobrepeso a un IMC mayor a 25 kg/m² y obesidad, un IMC mayor a 30 kg/m².

Valoración bioquímica: Los estudios de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos y pruebas de función hepática, se tomaron de muestra sanguínea con ayuno de por lo menos 8-12 horas. La TSH se midió mediante método de inmunoquimioluminiscencia de tercera generación, con sensibilidad analítica funcional con corte mínimo < 0.003 mUI/L y corte máximo > 500 mUI/L con valores de referencia de 0.38- 5.33 mUI/L para nuestro centro. Algunos pacientes contaron con prueba de tiroxina libre (T4 libre) con valores de referencia del laboratorio de nuestro centro de 0.49- 1.14 ng/dL. Se definió al eutiroidismo como función tiroidea “normal- estricta”, con TSH entre 0.4 – 2.5 mUI/L con T4 libre normal (0.49 a 1.14 ng/dL); a la función tiroidea “normal-disminuida”, con TSH entre 2.5 – 4.5 mUI/L con T4 libre normal; al hipotiroidismo subclínico con TSH > 4.5 mUI/L con T4 libre normal y al hipotiroidismo clínico con TSH > 4.5 mUI/L con T4 libre < 0.49 ng/dL.

Diagnóstico de EHGNA: Con ayuno de por lo menos 4 horas, se realizó por un solo operador experto en la técnica de elastografía transitoria (FibroScan[®], EchosensTM, París, Francia), utilizando la sonda M o sonda XL de acuerdo al IMC > 27 kg/m². Considerándose válidas 10 mediciones, con un IQR/M menor a 30%, interpretado por especialista experto en Hepatología, los resultados se expresaron en decibeles por metro (dB/m) con un rango de 100- 400 dB/m, para clasificar la esteatosis hepática en 4 grados.

Los parámetros empleados en la Clínica de Obesidad y Enfermedades Digestivas en el Hospital Médica Sur, se basan de acuerdo a la evidencia reportada al momento de la adquisición del equipo siendo los puntos de corte: S0 (sin esteatosis) menos de 232 dB/m que corresponde a

menos del 5% de los hepatocitos con infiltración de grasa, S1 de 232 a 256 dB/m, correspondiente al 5- 32% de los hepatocitos, S2 de 257- 290 dB/m, 33- 65% de los hepatocitos y S3 de 290- 326 dB/m, con más del 66% de los hepatocitos con infiltración de grasa.

Sin embargo, para este estudio se definió EHGNA a partir de CAP > 263 dB/m (S1), de acuerdo a un estudio más reciente que comparó la precisión diagnóstica para detectar y cuantificar la esteatosis hepática para EHGNA con los siguientes puntos de corte con CAP: S0 < 263 dB/m, S1 de 263- 282 dB/m (AUROC 0.97), S2 de 283- 295 dB/m (AUROC 0.90) y S3 > 296 dB/m (AUROC 0.93) ²⁰

Para medir la rigidez hepática por FibroScan® se reportaron los resultados en kiloPascales, definiendo fibrosis hepática significativa a partir de F2 (> 7.0 kPa). Y a los grados de fibrosis de acuerdo a los puntos de corte: F0 < 5.5 kPa, F1 de 5.5- 6.9 kPa, F2 de 7.0- 8.7 kPa, F3 de 8.8- 10.3 kPa y F4 > 10.3 kPa.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la distribución de los datos por medio de Kolmogorov-Smirnof, resultando no paramétricos, por lo cual las variables continuas se expresan en medianas y rangos intercuartilares. Las variables categóricas se describen con porcentajes y números. Para el análisis de asociación entre los niveles de TSH y la EHGNA, se realizó análisis univariado por medio de χ^2 , posteriormente aquellas variables que presentaron una $p < 0.10$, fueron incluidas en el análisis multivariado, para determinar la independencia de las asociaciones. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron mediante programa SPSS v.25.

XI. RESULTADOS

De todos los sujetos que acudieron a chequeo preventivo de enero 2019 a octubre 2020, se revisaron expedientes clínicos de 3,789 sujetos que contaron con datos completos. La mediana de edad fue de 48 años [43- 55], de los cuales el 59% fueron hombres (2236) y 41% mujeres (1553). La comorbilidad más común fue la dislipidemia en un 30.5% (1157), seguida de la hipertensión arterial en 21.1% (798) y la diabetes mellitus en 6.5% (245). La mediana de peso fue de 74.1 kg [64.0- 83.2] y de IMC de 25.9 kg/m² [23.7- 28.6]. El 19.9% (754) cumplieron con criterios diagnósticos para síndrome metabólico de acuerdo con ATP III.

En cuanto a los estudios de laboratorio, se encontró una mediana de glucosa en ayuno de 92 mg/dL [86- 98], de hemoglobina glucosilada de 5.4% [5.1- 5.6], de triglicéridos de 113 mg/dL [77- 165], C- LDL de 125 mg/dl [103- 147], de niveles de TSH de 2.12 [1.5- 3.0], y de las hormonas tiroideas disponibles, T4L, de 0.83 [0.48- 1.10]. En la **tabla 1** se reportan el resto de las características generales de la población.

La prevalencia de EHGNA medida por ET (Fibroscan®) con CAP > 263 dB/m fue de 44.6% (1688), encontrándose con esteatosis hepática grado 3 el 25.1% (952), con S1 el 12.2% (462) y con S2 el 7.2% (274). La prevalencia de fibrosis hepática significativa (LSM > 7 kPa) fue de 2.6% (97), de los cuales el 0.5% (15) se encontró con F2.

Tabla 1. Características generales de la población.

Variable	%(N)/Mediana [IQR] (n= 3789)
Características demográficas	
Edad en años	48 [43- 55]
Género masculino	59 (2236)
Peso (kg)	74.1 [64.0- 83.2]
IMC (kg/ m ²)	25.9 [23.7- 28.6]
Circunferencia de cintura (cm)	92 [84- 100]
Grasa corporal total (%)	28.4 [23.6- 34.1]
Presión arterial sistólica (mmHg)	110 [100- 121]
Presión arterial diastólica (mmHg)	72 [68- 80]
Antecedentes personales patológicos	
Dislipidemia	30.5 (1157)
Hipertensión arterial	21.1 (798)
Tabaquismo positivo	20.5 (775)
Diabetes mellitus	6.5 (245)
Cáncer	0.5 (19)
Estudios de laboratorio	
Hemoglobina (g/dL)	15.4 [14.3- 16.2]
Plaquetas (x10 ³ /uL)	233 [199- 272]
Leucocitos (x10 ³ /uL)	5.8 [5.0- 6.9]
Glucosa en ayuno (mg/dL)	92 [86- 98]

HBA1c (%)	5.4 [5.1- 5.6]
Triglicéridos (mg/dL)	113 [77- 165]
Colesterol total (mg/dL)	199 [174- 225]
Colesterol HDL (mg/dL)	47 [39- 57]
Colesterol LDL (mg/dL)	125 [103- 147]
PCR ultrasensible (mg/dL)	1.3 [0.6- 2.8]
Proteínas totales (mg/dL)	7.0 [6.7- 7.3]
Albúmina (g/dL)	4.2 [4.1- 4.4]
Bil. Total (mg/dL)	0.93 [0.75- 1.14]
ALT (IU/L)	25 [19- 35]
AST (IU/L)	24 [21- 30]
GGT (IU/L)	23 [17- 35]
Fosfatasa alcalina (IU/L)	63 [53- 77]
DHL (IU/L)	140 [126- 156]
BUN (mg/dL)	13.2 [10.8- 15.7]
Creatinina (mg/dL)	0.9 [0.76- 1.03]
Ácido úrico (mg/dL)	5.7 [4.8- 6.7]
TSH (mUI/L)	2.12 [1.5- 3.0]
T4L (ng/dl)	0.83 [0.48- 1.10]
METS	10.7 [10.1- 13.1]

Esteatosis hepática (Fibroscan®, Echosens)

CAP (dB/m) 255 [216- 296]

Grado de esteatosis hepática

S0 55.4 (2101)

S1 12.2 (462)

S2 7.2 (274)

S3 25.1 (952)

Fibrosis o rigidez hepática (Fibroscan®, Echosens)

LSM (kPa) 4.1 [3.5- 4.9]

Fibrosis > 7 kPa 2.6 (97)

Las variables asociadas de forma independiente a EHGNA fueron: circunferencia de cintura aumentada (criterio de ATP-III), presencia de síndrome metabólico (ATP- III), glucosa en ayuno alterada (> 100 mg/dL), cifras de presión arterial elevada (sistólica > 140 mmHg o diastólica > 80 mmHg), colesterol HDL (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), y ser de género masculino. Sin encontrarse asociación independiente entre los niveles de TSH en los diferentes rangos determinados para el análisis.(**Tabla 2**)

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a EHGNA.

Variable	Modelo Univariado			Modelo multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
C.cintura	6.23	(4.79-8.10)	≤ 0.0001	3.93	(2.85- 5.41)	≤ 0.001
Sme. Metabólico	5.09	(4.24- 6.09)	≤ 0.0001	1.28	(0.96- 1.73)	0.092
Triglicéridos	3.38	(2.93- 3.91)	≤ 0.0001	2.32	(1.94- 2.78)	≤ 0.0001
Glucosa	2.90	(2.51- 3.36)	≤ 0.0001	2.24	(1.86- 2.69)	≤ 0.0001
TAS > 140 mmHg o TAD > 80 mmHg	2.29	(2.0- 2.63)	≤ 0.0001	1.77	(1.41- 2.22)	≤ 0.0001
HDL < 40 H < 50 M	2.19	(1.91- 2.5)	≤ 0.0001	1.33	(1.11- 1.58)	≤ 0.0001
Género Masculino	1.54	(1.42- 1.67)	≤ 0.0001	1.57	(1.35- 1.82)	≤ 0.0001
Niveles de TSH						
> 4.5 mUI/L	1.22	(0.97- 1.53)	0.085	1.0	(0.75- 1.33)	0.971
> 2.5 mUI/L	1.19	(1.04- 1.35)	0.010	1.02	(0.8- 1.30)	0.836
> 3.0 mUI/L	1.25	(1.09- 1.45)	0.002	1.15	(0.88- 1.51)	0.298

Sin embargo, mayores niveles de TSH se asociaron a componentes de síndrome metabólico, principalmente las cifras de triglicéridos > 150 mg/dl. El resto se describen en la **tabla 3**.

Tabla 3. Asociación de niveles de TSH con componentes de síndrome metabólico.

Niveles de TSH > 4.5 mUI/L						
	Modelo Univariado			Multivariado		
Variable	OR	IC 95%	Valor-P	OR	IC 95%	Valor-P
Glucosa	1.37	(1.08- 1.73)	0.010	1.38	(1.08- 1.76)	0.009
Masculino	1.29	(1.03- 1.61)	0.028	1.40	(1.11- 1.77)	0.004
Triglicéridos	1.24	(0.98- 1.56)	0.074			

Niveles de TSH > 2.5 mUI/L						
	Modelo Univariado			Multivariado		
Variable	OR	IC 95%	Valor-P	OR	IC 95%	Valor-P
Glucosa	1.16	(1.0- 1.34)	0.03			
Masculino	1.14	(1.0- 1.30)	0.053	1.23	(1.07- 1.41)	0.003
Triglicéridos	1.35	(1.17- 1.55)	≤ 0.0001	1.37	(1.19- 1.59)	≤ 0.0001

Niveles de TSH > 3.0 mUI/L						
	Modelo Univariado			Multivariado		
Variable	OR	IC 95%	Valor-P	OR	IC 95%	Valor-P
Glucosa	1.22	(1.05- 1.42)	0.011	1.17	(1.0- 1.38)	0.042
Masculino	1.18	(1.02- 1.36)	0.025	1.29	(1.11- 1.49)	0.001
Triglicéridos	1.42	(1.23- 1.65)	≤ 0.0001	1.43	(1.21- 1.68)	≤ 0.0001
HDL <50H <40M	1.20	(1.03- 1.38)	0.015			

Únicamente 488 sujetos contaban con T4L para determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico. De los cuales 0.4% (27) tuvieron hipotiroidismo subclínico y 0.4% (15) hipotiroidismo clínico, tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos eran eutiroideos. Entre los que tuvieron hipotiroidismo subclínico, la prevalencia de EHGNA fue de 37% (10), siendo S2 el 3.7% y S3 el 33.3%; y de los que tuvieron hipotiroidismo clínico, la prevalencia de EHGNA fue de 53.3%, siendo el 20% S1 y 26.7% S3.

XII. DISCUSIÓN

En este estudio transversal de sujetos adultos asintomáticos que acudieron a chequeo preventivo, en quienes se diagnosticó EHGNA al 44.6%, se demostró que los componentes del síndrome metabólico, principalmente la circunferencia de cintura aumentada, la hipertrigliceridemia, la glucosa en ayuno alterada, la hipertensión arterial, la hipoalfalipoproteinemia y ser de género masculino, se asociaron significativamente de manera independiente a la presencia de EHGNA, no así los niveles de TSH ni de T4L.

Podemos decir que resulta biológicamente plausible el papel que juegan las hormonas tiroideas y por consiguiente la TSH en la patogénesis de la EHGNA junto con los componentes del síndrome metabólico. Estudios recientes, meta-análisis y revisiones sistemáticas que apoyan la asociación de manera significativa de la EHGNA con mayores niveles de TSH mayores, independientemente de las hormonas tiroideas: 13 estudios de 11 países, con 42,000 sujetos,³⁰ 26 estudios con 61,548 pacientes³⁸ y 17 estudios con 14,514 pacientes; siendo la edad y el IMC los factores de riesgo asociados más importantes.⁴⁴

De 10 de los estudios más relevantes expuestos en un meta-análisis reciente⁴², en 9 de ellos se empleó como método diagnóstico de EHGNA el ultrasonido abdominal convencional y en 1 de ellos, la biopsia hepática. Janovsky et al. con una población de 10,539 sujetos en Brasil, demostró que entre los eutiroideos, mayores niveles de TSH se vieron asociados a mayor prevalencia de EHGNA posterior a ajustar a edad y género (OR = 1.22, $p < 0.01$). Sin embargo, esta asociación no fue significativa cuando se ajustó a las características del síndrome metabólico

(circunferencia de cintura, triglicéridos, C-HDL, presión arterial, glucosa en ayuno) y tabaquismo (OR = 0.93; p = 0.20). Tahara et al. evaluó a 140 sujetos en Japón, observando que la elevación de TSH fue un factor de riesgo independiente para EHGNA posterior a ajustar a factores de riesgo metabólico (IMC, C- HDL, triglicéridos, hipertensión arterial y diabetes mellitus) en el análisis multivariado (OR = 1.12; 95% CI: 1.01-1.40; p = 0.033). Wang et al. realizó estudio transversal de 400 pacientes hospitalizados con DM2 en China, en donde encontraron que los niveles de TSH fueron significativamente mayores (p = 0.02) que en los pacientes con DM2 sin EHGNA. Bano et al. en su cohorte prospectiva de 9,419 sujetos del Rotterdam study en Holanda, demostró que los niveles de TSH elevados se asociaron significativamente con el riesgo de EHGNA después de ajustar a edad, sexo, consumo de alcohol, tabaquismo y tiempo de seguimiento (OR = 1.09; 95% CI: 1.01-1.19; p < 0.05); sin embargo, esta asociación se volvió estadísticamente no significativa, posterior a ajustar al colesterol total, triglicéridos, IMC, hipertensión arterial, diabetes mellitus y uso de medicamentos hipolipemiantes (OR = 1.07; 95% CI: 0.98-1.17; p ≥ 0.05). Además, mayores niveles de TSH se asociaron significativamente a mayor riesgo de fibrosis hepática (LSM ≥ 8.0 kPa en ET) en los pacientes con EHGNA (OR = 1.49; 95% CI: 1.04-2.15). Eshraghian et al. estudio transversal de 832 sujetos en Irán, descubrieron que no hubo diferencia significativa entre los niveles de TSH entre los que tenían EHGNA comparado con los que no tenían EHGNA (p > 0.05). Gokmen et al. estudio transversal de 115 pacientes en Turquía, no encontraron diferencia significativa en los niveles de TSH (p = 0.138) entre los grupos con y sin EHGNA. De manera similar, Lee et al. cohorte retrospectiva de 18,544 sujetos que acudieron a chequeo preventivo en Corea, no observaron diferencia estadísticamente significativa en los niveles de TSH (p = 0.8) entre los grupos con y sin EHGNA. Ludwig et al. estudio transversal de 1276 pacientes de

Alemania, notó que los niveles de TSH no se asociaron significativamente con el riesgo de EHGNA (OR = 0.992; CI:0.945-1.042; $p = 0.7453$). Shi et al. estudio transversal de 859 pacientes hospitalizados con DM2 en China, encontró que no hubo diferencia significativa de los niveles de TSH ($p > 0.05$) entre los grupos con y sin EHGNA.

El uso de la elastografía transitoria como método diagnóstico de EHGNA para medir con precisión la esteatosis y fibrosis hepática, incluso en estadios leves, representa una fortaleza en nuestro estudio. Los parámetros empleados para definir la disfunción tiroidea de acuerdo con las pruebas de función tiroidea en los diferentes estudios previos se individualizaron para cada centro. En nuestro estudio, únicamente 488 sujetos contaban con T4L, por lo que la muestra para definir hipotiroidismo clínico y subclínico fue menor; además de que no contamos con registro del consumo de medicamentos previos al chequeo preventivo, que pudieron alterar la biodisponibilidad, el metabolismo y la eliminación de las hormonas tiroideas, lo cual representa una limitación en nuestro estudio.

A pesar de que las guías internacionales *ATA* y *ETA* no recomiendan el escrutinio de las alteraciones tiroideas en la población general, debido a que no existe evidencia suficiente sobre el beneficio de tratar a pacientes con hipotiroidismo subclínico con concentraciones de TSH entre 4 y 10 mUI/L y de T4L normales, se ha propuesto la estrategia de establecer valores de referencia específicos para la edad, que rara vez son reportados en los laboratorios de distintos centros. Cuando los niveles de TSH se encuentran elevados, se sugiere repetir la medición con T4L y/o perfil tiroideo completo para confirmar el diagnóstico. El estudio de TSH en suero no es perfecto,

ya que tiene potencial de interferencia del análisis de laboratorio con el consumo de ciertos medicamentos, suplementos o alimentos; por lo que los resultados deben ser interpretados en el contexto clínico del paciente, comparando con resultados previos y repetidos.

A pesar de esto, el estudio de TSH es la mejor medida para el tratamiento y seguimiento de reemplazo hormonal que existe actualmente para el hipotiroidismo. La elevación de los niveles de TSH, incluso en rango de eutiroidismo, ha demostrado ser un factor de riesgo importante para eventos cardiovasculares y, en esta línea de investigación probablemente podría influir en la progresión de la EHGNA a fibrosis hepática, incluso con T4L normal.

Las discrepancias en los estudios han sido principalmente debido a la heterogeneidad para definir el hipotiroidismo, a las características demográficas de las poblaciones estudiadas, el tamaño de muestra y diseño observacional de la mayoría de estudios, así como del método empleado para diagnosticar EHGNA, en donde existe poca concordancia y hace difícil la comparación de éstos para determinar una asociación independiente. ^{12,45-47}

XIII. CONCLUSIONES

Los niveles de TSH no se asociaron de manera independiente con la presencia de EHGNA. No obstante, sí existe una asociación entre la TSH y los componentes del síndrome metabólico, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar EHGNA, además de las complicaciones asociadas a ambas entidades.

Se requieren estudios prospectivos de mayor tamaño muestral que evalúen esta asociación tomando en cuenta el contexto clínico de los pacientes en cuanto al estado tiroideo y el uso de métodos no invasivos para el diagnóstico de EHGNA, con adecuada precisión como lo es la elastografía transitoria (Fibroscan®).

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bano A, Chaker L, C Plompen EP, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3204-3211.
doi:10.1210/jc.2016-1300
2. Nuño-Lámbarri N, Barbero-Becerra VJ, Uribe M, Chávez-Tapia NC. Mitochondrial molecular pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: A proteomics approach. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3). doi:10.3390/ijms17030281
3. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-1846. doi:10.1002/hep.24001
4. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(2):372-382. doi:10.2337/dc17-1902
5. Ferrandino G, Kaspari RR, Spadaro O, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(43):E9172-E9180. doi:10.1073/pnas.1707797114
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7382552/>. Accessed April 22, 2021.
7. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672-2682. doi:10.1002/hep.30251
8. Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016 615. 2016;61(5):1348-1355.
doi:10.1007/S10620-016-4062-0
9. 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:10.1002/hep.29367
10. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;36(11):1563-1579. doi:10.1111/liv.13185
 11. 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
 12. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(1):69-99. doi:10.1016/j.rgmx.2018.11.007
 13. 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
 14. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J Hepatol*. 2009;51(6):1061-1067. doi:10.1016/j.jhep.2009.09.001
 15. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol*. 2020;73(6):1322-1332. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.025
 16. Salva-Pastor N, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. The diagnostic and initial approach of the patient with non-alcoholic fatty liver disease: Role of the primary care provider. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2019;12(4):267-277. doi:10.22037/ghfbb.v12i4.1505
 17. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-750. doi:10.1053/gast.2002.35354
 18. Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):93-108. doi:10.1016/j.cld.2017.08.005

19. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-373. doi:10.1016/S2468-1253(19)30383-8
20. Sirli R, Sporea I. Controlled attenuation parameter for quantification of steatosis: Which cut-offs to use? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/6662760
21. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7392-7402. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7392
22. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Stimac D, Franjic N, Targher G. Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1347-1353. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.014
23. Wang T, Yang W, Karakas S, Sarkar S. NASH in nondiabetic endocrine disorders. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(7):315-320. doi:10.1089/met.2018.0044
24. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):779-788. doi:10.5604/01.3001.0012.3136
25. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, et al. Hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (Hin): Mechanisms and emerging therapeutic options. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):1-29. doi:10.3390/ijms21165927
26. DS R, HB B, DS C, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/THY.2016.0229
27. Kizivat T, Maric I, Mudri D, Curcic IB, Primorac D, Smolic M. Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiological associations and therapeutic implications. *J Clin Transl*

- Hepatol.* 2020;8(3):347-353. doi:10.14218/JCTH.2020.00027
28. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(5):225-237. doi:10.1159/000491388
 29. Overview | Thyroid disease: assessment and management | Guidance | NICE.
 30. Antonelli A, Moreno M, Rosaria Paparo S, et al. relationship between hypothyroidism and non-alcoholic Fatty liver Disease: a systematic review and Meta-analysis. *Endocrinol.* 2017;8:335. doi:10.3389/fendo.2017.00335
 31. van Tienhoven-Wind LNJ, Dullaart RPF. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(5):494-503. doi:10.1111/eci.12423
 32. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escobar JA, et al. Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(9):1496-1504. doi:10.14309/ajg.0000000000000654
 33. Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):123-131.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.08.014
 34. Kim D, Yoo ER, Li AA, et al. Low-Normal Thyroid Function Is Associated With Advanced Fibrosis Among Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(11):2379-2381. doi:10.1016/j.cgh.2018.11.024
 35. Manka P, Bechmann L, Best J, et al. Low Free Triiodothyronine Is Associated with Advanced Fibrosis in Patients at High Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(8):2351-2358. doi:10.1007/s10620-019-05687-3
 36. Eshraghian A, Jahromi AH. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8102-8109. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8102

37. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012;57(1):150-156. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.027
38. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1153-1162. doi:10.1016/j.dld.2018.08.012
39. Zhang X, Song Y, Feng M, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver. *J Lipid Res*. 2015;56:963-971. doi:10.1194/jlr.M047654
40. Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z, et al. Range of Normal Liver Stiffness and Factors Associated With Increased Stiffness Measurements in Apparently Healthy Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):54-64.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.069
41. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun*. 2021;5(4):573-588. doi:10.1002/HEP4.1657/SUPPINFO
42. Gor R, Siddiqui NA, Fernando RW, et al. Unraveling the Role of Hypothyroidism in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis: Correlations, Conflicts, and the Current Stand. *Cureus*. 2021;13(5). doi:10.7759/CUREUS.14858
43. Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(20)32511-3
44. Zeng X, Li B, Zou Y. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(17):e25738. doi:10.1097/MD.00000000000025738
45. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: Results from the study of health in pomerania. *Thyroid*.

2012;22(6):568-574. doi:10.1089/thy.2011.0279

46. Liu G, Zheng X, Guan L, et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocr Res.* 2015;40(4):188-193. doi:10.3109/07435800.2014.987399
47. Zhang J, Sun H, Chen L, et al. Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci.* 2012;32(1):47-52. doi:10.1007/s11596-012-0008-8