



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

**HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
FIBROSIS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN
METABÓLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA

PRESENTA:
PACHECO GUEVARA MAYTE

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)

DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA
DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ



CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



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.

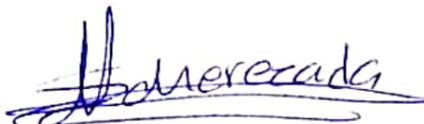
AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

**HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA
EL DESARROLLO DE FIBROSIS EN ENFERMEDAD
HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA
EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

HJM 008/23-R



**PACHECO GUEVARA MAYTE
TESISTA**



**DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA
DIRECTORA DE TESIS**



**DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ
DIRECTORA METODOLÓGICA DE TESIS**



**ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**ERIK EFRAÍN SOSA DURAN
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO**

Dedicatoria:

A mis padres, que en todo momento me han apoyado durante el transcurso de mi carrera, y que todo lo que soy es gracias a ellos, siempre han sido y seguirán siendo mi ejemplo por seguir. Nunca podré terminar de agradecerles todo lo que han hecho por mí, y por lo que me han dado. Todo lo que he logrado siempre será para ustedes.

A mi hermana que en momentos difíciles ha estado ahí, apoyándome, motivándome y haciéndome reír.

A Ricardo, que por más de 10 años ha estado a mi lado, sin importar las adversidades, nunca me dejó sola, siempre creyendo en mí, siempre confiando en que lograré todo lo que me proponga, motivándome a no rendirme, cuidándome y dándome todo su cariño.

A Maff mi mejor amiga del alma, que me escuchó cada que estaba en crisis.

A Lalito, que más que un residente de mayor jerarquía siempre fue mi amigo, y a pesar de haber egresado, sigo aprendiendo de él, enseñándome a usar el programa SPSS con vídeos de gatitos.

Y a todos aquellos que me brindaron su apoyo durante este camino.

GRACIAS

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1. MARCO TEÓRICO | 4 |
| 1.1 Definición: | 4 |
| 1.2 Epidemiología: | 5 |
| 1.3 Fisiopatología: | 6 |
| 1.4 Hipotiroidismo y MAFLD | 8 |
| 1.5 Pruebas diagnósticas para enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica. | 9 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 10 |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 10 |
| 4. HIPÓTESIS | 10 |
| 5. OBJETIVO PRIMARIO | 10 |
| 6. OBJETIVOS SECUNDARIOS | 10 |
| 7. METODOLOGÍA | 11 |
| 7.1 Diseño de la investigación: | 11 |
| 7.2 Tipo de estudio: | 11 |
| 7.3 Diseño de la población: | 11 |
| 7.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: | 11 |
| 7.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: | 12 |
| 7.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN | 12 |
| 8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: | 12 |
| 9. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO | 15 |
| 10. DISEÑO ESTADÍSTICO | 16 |
| 11. FINANCIAMIENTO Y RECURSOS | 16 |
| 12. ASPECTOS ÉTICOS | 16 |
| 13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD | 16 |
| 14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS | 17 |
| 15. DISCUSIÓN | 20 |
| 16. CONCLUSIONES | 21 |
| 17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 22 |

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Definición:

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa la causa más común de enfermedad hepática crónica a nivel mundial.¹ La primera vez que se describió el término “hígado graso” fue en Inglaterra en 1836, por Thomas Addison.² En 1980, Ludwig describió el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en biopsias hepáticas.³ El diagnóstico de NAFLD requiere 1) la presencia de esteatosis hepática comprobado por histología o métodos de imagen, 2) exclusión de consumo de alcohol significativo ≥ 30 g/día para hombres, ≥ 20 g/día en mujeres y 3) exclusión de otras causas concomitantes de enfermedad hepática crónica, incluyendo la hepatitis viral.⁴ NAFLD se encuentra asociado al síndrome metabólico, sin embargo este término, deja de lado la disfunción metabólica asociada a la fisiopatología, por lo que se ha propuesto una nueva definición, enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD).⁵ El diagnóstico de MAFLD se realiza en presencia de esteatosis (diagnosticada por métodos histopatológicos, imagen o biomarcadores) y uno de los tres criterios siguientes: 1) sobrepeso u obesidad, 2) diabetes mellitus tipo 2, o 3) evidencia de alteraciones metabólicas, tales como circunferencia de cadera, presión arterial, niveles de triglicéridos y resistencia a la insulina.⁶ Aunado a esto, el diagnóstico de MAFLD no toma en cuenta el consumo de alcohol y causas coexistentes de enfermedad hepática crónica. De acuerdo con los criterios diagnósticos se toman las siguientes características (Figura 1):

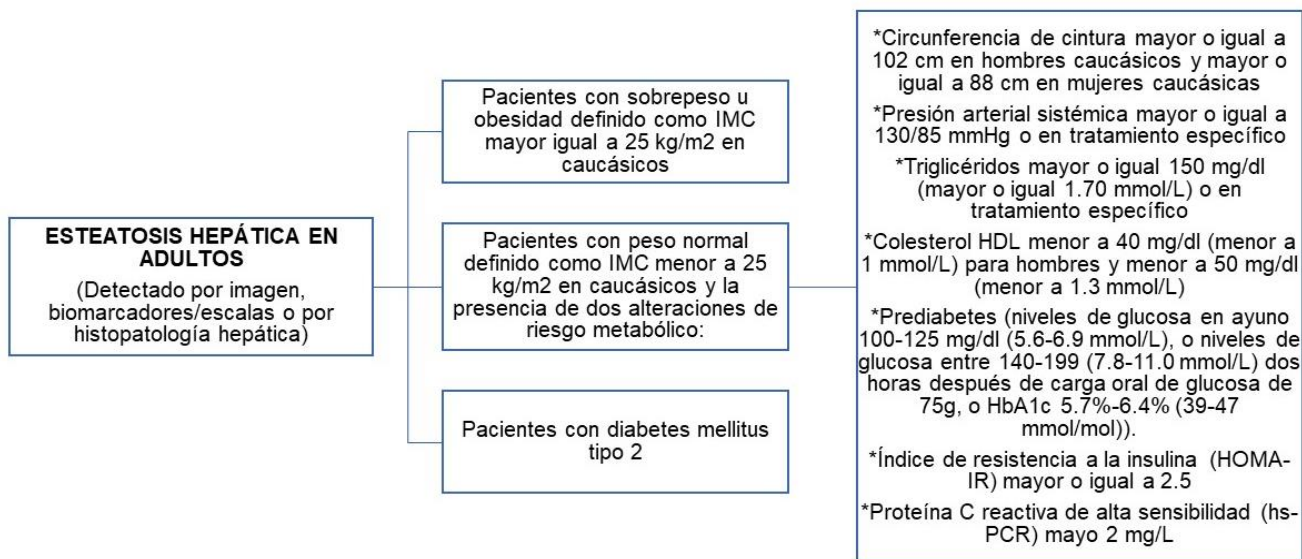


Figura 1. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica. Modificado de: Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202–209.

1.2 Epidemiología:

En las últimas cuatro décadas, la enfermedad por hígado graso no alcohólico se ha vuelto la causa más común de enfermedad hepática crónica, con una prevalencia a nivel mundial cerca de un 25% (Figura 2).⁷ La prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en EUA fue reportada en 21%.⁸ En Sudamérica se ha estimado que la prevalencia de NAFLD evaluada por ultrasonido es de aproximadamente 30.45%, aunque la mayoría de los estudios reportados se han realizado en Brasil.⁹

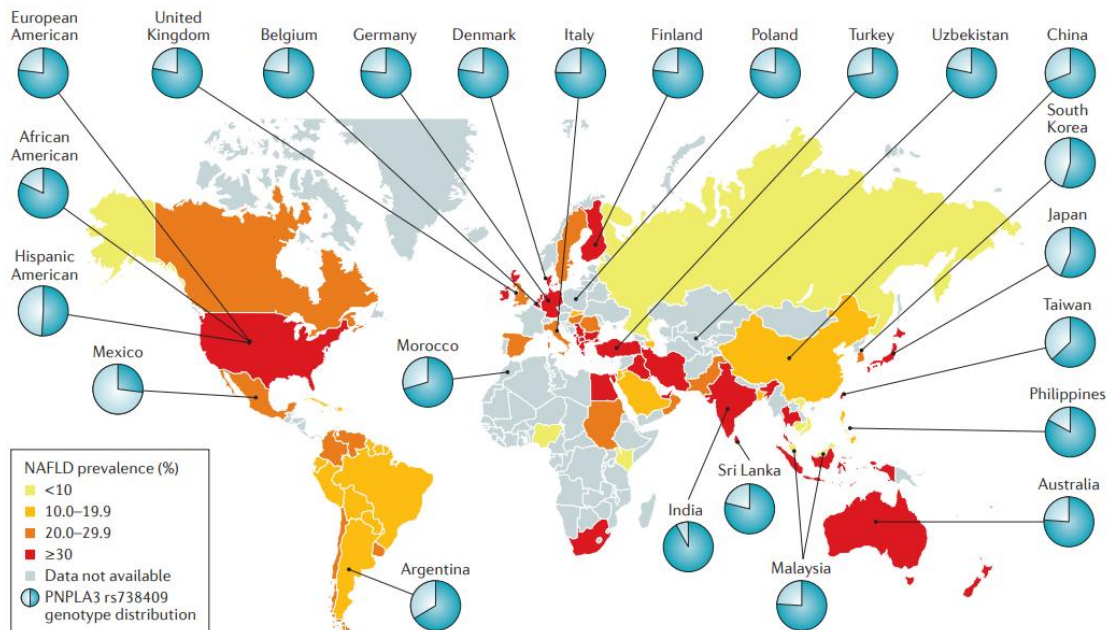


Figure 1 | Worldwide estimated prevalence of NAFLD and distribution of PNPLA3 genotypes. PNPLA3 is presented as minor allele frequency (light blue section of the pie chart).

Figura 2. Prevalencia estimada de NAFLD a nivel mundial. Tomado de: Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(1), 11–20.

En población mexicana, en un estudio retrospectivo, en donde se analizaron pruebas de laboratorio y resultados de ultrasonidos de casi 1500 personas, se encontró una prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico del 30.9%.¹⁰

Sin embargo, a nivel mundial es probable que las cifras aumenten al 31% en adultos para 2030¹¹; además de que hasta en un 25% de pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica pueden progresar a esteatohepatitis, lo que aumenta el riesgo de enfermedad hepática terminal.¹² Asimismo la prevalencia de hepatocarcinoma se estima en 0.5% en pacientes con NAFLD pero aumenta a 2.8% en pacientes con esteatohepatitis¹³, por lo que es relevante abordar las enfermedades que se encuentren relacionadas con esta patología

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica se encuentra asociada a diversas enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, dislipidemia, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.¹⁴ En un metaanálisis en donde se involucraron aproximadamente 35 000 pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico fue de 60%.¹⁵

Recientemente se ha descrito también, al hipotiroidismo como factor de riesgo para NAFLD,¹⁶ ya que las hormonas tiroideas participan en la regulación del metabolismo de lípidos y resistencia a la insulina, por lo que se encuentran relacionados a la fisiopatología de NAFLD.¹⁷

El espectro del hipotiroidismo comprende el hipotiroidismo manifiesto en donde se encuentran niveles de TSH elevados y niveles de T4 libre disminuidos y el hipotiroidismo subclínico, en donde hay aumento de TSH pero niveles de T4 normales.¹⁸ La prevalencia de hipotiroidismo manifiesto es de aproximadamente 2%, en países en donde no hay deficiencia de consumo de yodo, y aumenta hasta un 7% entre individuos entre 85 y 89 años, y la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es de 5-10%.¹⁹ Se ha observado que el hipotiroidismo se encuentra asociado con el desarrollo de NAFLD, en un estudio de casos y controles se demostró que el hipotiroidismo incrementa el riesgo de desarrollo NAFLD diagnosticado por ultrasonido, independientemente de los factores de riesgo metabólicos (HR 2.21).²⁰ De igual manera, los pacientes con diagnóstico de NAFLD tienen una alta prevalencia de hipotiroidismo que va desde 15.2% a 36.3%.²¹ En México la esteatosis hepática se asoció con hipotiroidismo en un 62%.²²

MAFLD comprende un continuo de enfermedad hepática, desde esteatosis hasta esteatohepatitis, hepatofibrosis y hepatocarcinoma.²³ El desarrollo de fibrosis ocurre en 40-50% de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y actualmente se estima que son aproximadamente 30-40% de personas con NAFLD que desarrollan NASH.²⁴ La incidencia global de cirrosis hepática causada por NASH incrementó de 106.12% de 1990 a 2017, en donde los países con mayor incidencia fueron China, India y Brasil los cuales representan aproximadamente 32.68% del total.²⁵ En México, la cirrosis hepática es la cuarta causa de muerte.²⁶ En México se ha reportado que NASH es la segunda causa de cirrosis.²⁷ En la encuesta nacional de salud y nutrición de 2015-2016 se incluyeron más de 11 000 personas con enfermedad por hígado graso no alcohólico, que fueron seguidos por una media de 14.5 años en donde la causa principal de muerte fue enfermedad cardiovascular (9.3%) y malignidad (5%).²⁸

Se ha considerado a MAFLD como la manifestación hepática del síndrome metabólico, debido a la asociación que tiene con la obesidad, dislipidemia, diabetes tipo 2 e hipertensión.²⁹ De igual manera, el hipotiroidismo puede conducir a obesidad, y las complicaciones relacionadas con la obesidad (hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina),³⁰ ya que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en la regulación del metabolismo,³¹ por lo que, toma relevancia en la fisiopatología de MAFLD.

1.3 Fisiopatología:

La enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica es una enfermedad heterogénea y multifactorial, que se encuentra caracterizado por lipotoxicidad, inflamación y fibrosis que conllevan a una enfermedad hepática terminal.³² De acuerdo a la hipótesis del "doble hit", el primer hit involucra la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, que causa un ciclo vicioso de disfunción metabólica; el segundo hit se refiere a la progresión de esteatohepatitis en donde participa el estrés oxidativo; sin embargo no representa totalmente la patogénesis de NAFLD.³³ La enfermedad por hígado graso no alcohólico es debido a la acumulación hepática de lípidos que subsecuentemente conduce a resistencia a la insulina, alteraciones en la microbiota intestinal, así como disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno.³⁴

El evento principal en la fisiopatología de MAFLD es la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado.³⁵ El hígado obtiene ácidos grasos libres principalmente a través de tres fuentes: a) La principal fuente de ácidos grasos son aquellos que se obtienen de la circulación sanguínea, debido a la movilización de triglicéridos por la lipólisis en el tejido adiposo, proceso que está regulado por las acciones de la insulina sobre los adipocitos.³⁶ b) La segunda fuente de ácidos grasos es la síntesis de novo, ya que el exceso de carbohidratos es convertido en ácidos grasos libres en el hígado mediante lipogénesis de novo.³⁷ La dieta de los lípidos constituye alrededor de 15% de los triglicéridos en el hígado.³⁸

La lipotoxicidad en la lesión hepatocelular está caracterizada por estrés del retículo endoplásmico, activación del inflamosoma, activación de vías apoptóticas e inflamación.³⁹ Las especies reactivas de oxígeno, promueven la peroxidación lipídica resultando en lesión de organelos y membranas celulares, además de que promueven la apoptosis.⁴⁰

Estudios recientes han revelado que la activación del inflamosoma de los hepatocitos puede ser un vínculo entre el estrés metabólico inicial y la posterior muerte de los hepatocitos, así como la estimulación de la fibrinogénesis en NAFLD.⁴¹ Los inflamosomas son complejos proteicos que son responsables de la producción de citocinas proinflamatorias.⁴² Estas citocinas proinflamatorias conducen a necrosis de los hepatocitos y contribuye a la fibrosis hepática.⁴³

Los hepatocitos lesionados y muertos emiten señales de advertencia que son responsables del reclutamiento y activación de células del sistema inmunitario y células fibrogénicas, por lo que se liberan factores proinflamatorios y profibrogénicos creando un círculo vicioso.⁴⁴ La fibrogénesis hepática es un proceso dinámico en el que interviene un exceso de producción y una acumulación progresiva de componentes de la matriz extracelular.⁴⁵

Las células estrelladas hepáticas son la principal fuente de fibroblastos que producen matriz extracelular, estas células se localizan en el espacio de Disse, y sus procesos dendríticos interactúan con los hepatocitos y otros elementos adyacentes del parénquima hepático.⁴⁶ En un tejido hepático normal, las células estrelladas hepáticas permanecen quiescentes, pero en respuesta a lesión hepática, se activan y de esta manera producen matriz extracelular.⁴⁷

Los macrófagos hepáticos mantienen la homeostasis del tejido hepático, y aseguran una respuesta rápida a la lesión hepática, incluyen las células de Kupffer y macrófagos derivados de monocitos; por lo que estas células pueden promover el restablecimiento de la integridad tisular seguido de una lesión aguda o en caso de una lesión crónica contribuir a la progresión de enfermedad hepática crónica.⁴⁸

El riesgo de progresión a enfermedad hepática crónica terminal está influenciada por la histología hepática subyacente, la mayoría de los pacientes con NAFLD tienen una esteatosis simple, sin embargo hasta el 30% de pacientes tienen NASH, lo que implica un mayor riesgo.⁴⁹ La progresión a fibrosis avanzada y cirrosis no es uniforme en todos los pacientes y se encuentra influenciado por factores metabólicos tales como la intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (Figura 4).⁵⁰

Con lo previamente descrito, la fibrosis hepática es un determinante clave en la evolución de enfermedad hepática crónica a cirrosis, así como el desarrollo de las complicaciones de los estadios avanzados de la enfermedad.⁵¹ Cerca del 40% de pacientes pueden permanecer asintomáticos,⁵² y la transición de cirrosis hepática compensada a cirrosis descompensada (ej. ascitis, encefalopatía hepática, sangrado de tubo digestivo por varices esofágicas) ocurre a una tasa de cerca del 5%-7% por año.⁵³ También la cirrosis hepática es un factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma,

ya que la incidencia anual es de 10.6 por 1000 personas al año en pacientes con cirrosis por NASH.
54

Debido a que hay una estrecha asociación con el síndrome metabólico, NAFLD se ha visto en 47.3%-63.7% de personas con diabetes tipo 2 y aumenta hasta un 80% en personas con obesidad.⁵⁵ Adicionalmente el hipotiroidismo está relacionado con NAFLD, debido a que predispone a la hiperlipidemia, obesidad y resistencia a la insulina⁵⁶, por lo que es relevante la asociación que existe entre el hipotiroidismo con NAFLD, y el espectro que representa con la progresión a cirrosis hepática como parte del curso natural de la misma enfermedad.

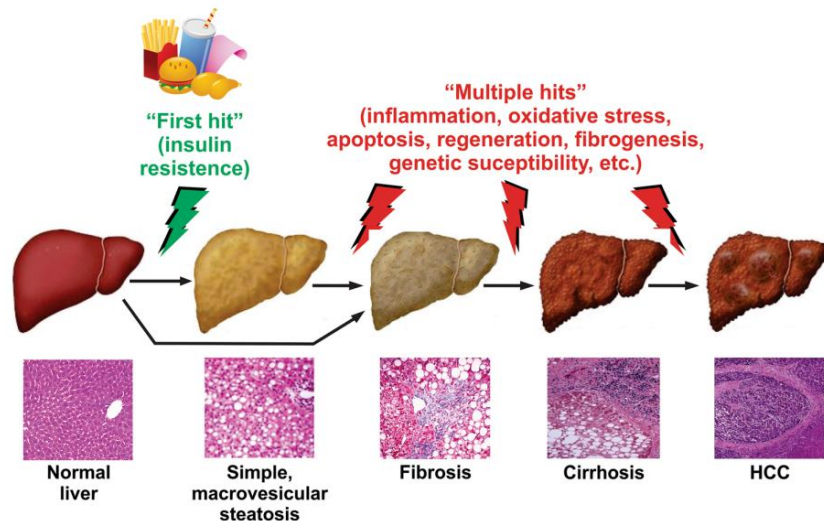


Figura 3. Progresión de MAFLD. Bessone, F., Razori, M. V., & Roma, M. G. (2019). Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. Cellular and molecular life sciences. CMLS, 76(1), 99–128.

1.4 Hipotiroidismo y MAFLD

NAFLD está estrechamente relacionado con el síndrome metabólico.⁵⁷ Los efectos pleiotrópicos de la hormona tiroidea T3 incluyen homeostasis de lípidos, en órganos blanco como el hígado y tejido adiposo, a través de receptores nucleares.⁵⁸ Se ha demostrado que en pacientes hipotiroideos presentan una disminución de la excreción de colesterol y aumento en las lipoproteínas apoB, que conlleva a un aumento de colesterol total y de colesterol LDL.⁵⁹ De igual manera se ha observado que en este tipo de pacientes hay una disminución del aclaramiento de triglicéridos.⁶⁰ La alteración del metabolismo lipídico en el hígado resulta en acumulación de lípidos en el mismo.⁶¹ Las hormonas tiroideas incrementan la producción de ácidos grasos, modulan la sensibilidad a la insulina en el tejido hepático y disminuyen la gluconeogénesis hepática, además de que incrementan la oxidación y liberación de lípidos, todo esto a través de los receptores de hormonas tiroideas.⁶² Los receptores de hormonas tiroideas pertenecen a una familia de receptores nucleares, que están codificados por dos genes THRA y THRB que codifican dos isoformas THRA α y THRB β .⁶³ El receptor tipo THRB β es la isoforma principalmente expresada en el hígado.⁶⁴ Los ácidos grasos son captados por el hígado mediante translocasas y transportadores que se encuentran en la membrana de los hepatocitos y se ha demostrado que las hormonas tiroideas regulan la expresión de estas, alterando la captura de ácidos grasos en modelos de ratas hipotiroideas.⁶⁵

Las hormonas tiroideas son activadores de la lipogénesis a través de mecanismos directos e indirectos.⁶⁶ La hormona T3 estimula varias de las enzimas que catalizan pasos importantes de la síntesis de ácidos grasos hepáticos como la acetil Co-A carboxilasa y la sintetasa de ácidos grasos.⁶⁷ De manera indirecta las hormonas tiroideas regulan la expresión de otros factores de transcripción, como la proteína de unión al elemento regulador del estero (SREBP1C), receptores hepáticos X (LXRs) y proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), las cuales son importantes en la lipogénesis hepática.⁶⁸ Las hormonas tiroideas también reducen los niveles de apolipoproteína B100 (ApoB100) en ratas, lo cual disminuye la producción de VLDL y LDL.⁶⁹ De igual manera, incrementan la síntesis de colesterol por aumento en la expresión de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa en el hígado, por lo tanto en el hipotiroidismo hay una disminución de síntesis de colesterol hepático.⁷⁰ El hipotiroidismo también disminuye excreción de colesterol y el aclaramiento de triglicérido, a través de una disminución de los niveles de lipoproteína lipasa.⁷¹

Estudios observacionales confirman que, en pacientes con hipotiroidismo, 30% presentan un incremento en los niveles de colesterol total y colesterol LDL, y 90% tienen dislipidemia. Además de que el tratamiento con levotiroxina revierte las alteraciones lipídicas, con excepción de pacientes con hiperlipidemia subyacente.⁷²

Dado que el hipotiroidismo se encuentra relacionado con el desarrollo de MAFLD, y que dentro de la fisiopatología de MALFD puede culminar en fibrosis, acompañada de inflamación y apoptosis, pudiendo progresar a cirrosis⁷³, es relevante evaluar el estado de fibrosis en este tipo de pacientes, por las complicaciones que conllevan a largo plazo.

1.5 Pruebas diagnósticas para enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica.

Los criterios propuestos para el diagnóstico de MAFLD depende de la evidencia de esteatosis hepática, el cual podía ser detectado mediante técnicas de imagen, biomarcadores sanguíneos o mediante biopsia hepática.⁷⁴ La biopsia hepática es el estándar de oro para evaluar la fibrosis hepática, en donde encontramos los siguientes grados de fibrosis: F0 sin fibrosis, F1 fibrosis leve, F2 fibrosis moderada, F3 fibrosis severa y F4 cirrosis.⁷⁵ La biopsia hepática es un procedimiento invasivo doloroso, que incrementa la mortalidad de hasta un 0.14%, y se tiene el riesgo de hemorragia intraperitoneal.⁷⁶ Por lo que, recientemente se han desarrollado biomarcadores no invasivos que pueden predecir y diagnosticar fibrosis hepática, sin embargo ninguno proporciona información exacta para el diagnóstico.⁷⁷

Se ha demostrado que la edad, el nivel de glucosa, el índice de masa corporal, el conteo plaquetario, la albúmina y la relación AST/ALT, se asocian de manera independiente con la fibrosis avanzada. El NAFLD fibrosis score combina las características previamente descritas en una fórmula para predecir la fibrosis avanzada.⁷⁸ De hecho, la puntuación de NAFLD es la más validada, con un umbral de corte alto (≥ 0.676) ofrece una detección precisa de fibrosis avanzada (VPP 90%), mientras que un punto de corte bajo (≤ 1.455) puede excluir la fibrosis avanzada con alta precisión (VPN 93%). Con este modelo se podría evitar la biopsia en el 75% de los pacientes con predicción correcta en el 90% de ellos.⁷⁹

Otro score que también se encuentra validado para evaluar la fibrosis hepática, es el FIB-4, el cual implementa componentes simples (edad, AST, ALT y plaquetas) y fue originalmente desarrollado para predecir fibrosis avanzada en pacientes coinfectados con virus hepatitis C y VIH.⁸⁰ El índice de FIB-4

fue validado en 541 pacientes con NAFLD, usando un punto de corte de ≥ 2.67 , en donde el valor predictivo positivo fue de 80% con valor predictivo negativo fue de 83%, mientras cuando se usa un punto de corte de ≤ 1.30 el valor predictivo positivo fue de 43%, pero el valor predictivo negativo fue de 90%, por lo que se sugiere que el índice de FIB-4 puede ser usado con seguridad para excluir a pacientes con fibrosis avanzada.⁸¹

En resumen, entre los diferentes biomarcadores estudiados en NAFLD, únicamente NAFLD fibrosis score y FIB-4 han sido externamente validados más de una vez en diferentes poblaciones con NAFLD con resultados consistentes.⁸²

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico es actualmente la segunda causa de cirrosis hepática en México y las complicaciones secundarias a la cirrosis hepática son la cuarta causa de muerte en nuestro país. Debido al impacto que representa la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD), se deberán abordar todas las causas que puedan estar asociadas a los mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de hígado graso que conlleve por lo tanto también, al desarrollo de fibrosis hepática como parte del curso natural de la enfermedad, pudiendo culminar en cirrosis, y todas las complicaciones que representa. En pacientes con MAFLD se ha observado la presencia de hipotiroidismo y pocos son los estudios que abordan esta asociación, por lo tanto, es relevante evaluar al hipotiroidismo como factor de riesgo para presentar fibrosis hepática en pacientes con MAFLD.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El hipotiroidismo es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis hepática en pacientes con MAFLD?

4. HIPÓTESIS

El hipotiroidismo es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis hepática en pacientes con MAFLD

5. OBJETIVO PRIMARIO

Determinar si el hipotiroidismo es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis hepática en pacientes con MAFLD

6. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con MAFLD de la consulta externa del hospital Juárez de México

- Determinar el grado de fibrosis mediante pruebas no invasivas (NAFLD score y FIB-4) en pacientes con MAFLD que son hipotiroideos
- Determinar el grado de fibrosis mediante pruebas no invasivas (NAFLD score y FIB-4) en pacientes con MAFLD que son eutiroideos
- Conocer las características demográficas de los pacientes con MAFLD

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño de la investigación: Transversal

7.2 Tipo de estudio: Observacional, transversal, retrospectivo y analítico

7.3 Diseño de la población:

Población: Pacientes de la consulta externa de gastroenterología del Hospital Juárez de México

Ubicación temporal: Período de marzo de 2018 a diciembre de 2022

Tamaño de muestra: A conveniencia

7.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de ambos sexos
- Entre 15-80 años
- Diagnóstico de MAFLD con base en los criterios del consenso para MAFLD del 2020:
 - Pacientes con sobrepeso u obesidad definido como IMC mayor igual a 25 kg/m² en caucásicos
 - Pacientes con diabetes mellitus tipo 2
 - Pacientes con peso normal definido como IMC menor a 25 kg/m² en caucásicos y la presencia de dos alteraciones de riesgo metabólico:
 - ✓ Circunferencia de cintura mayor o igual a 102 cm en hombres caucásicos y mayor o igual a 88 cm en mujeres caucásicas
 - ✓ Presión arterial sistémica mayor o igual a 130/85 mmHg o en tratamiento específico
 - ✓ Triglicéridos mayor o igual 150 mg/dl (mayor o igual 1.70 mmol/L) o en tratamiento específico
 - ✓ Colesterol HDL menor a 40 mg/dl (menor a 1 mmol/L) para hombres y menor a 50 mg/dl (menor a 1.3 mmol/L)
 - ✓ Prediabetes (niveles de glucosa en ayuno 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/L), o niveles de glucosa entre 140-199 (7.8-11.0 mmol/L) dos horas después de carga oral de glucosa de 75g, o HbA1c 5.7%-6.4% (39-47 mmol/mol)).
 - ✓ Índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) mayor o igual a 2.5
 - ✓ Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) mayo 2 mg/L
- Pacientes de la consulta externa del hospital Juárez de México
- Pacientes con perfil tiroideo (TSH, T3 total, T4 libre, T4 total).

7.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que usen algún fármaco que altere la función tiroidea (amiodarona, propranolol, fenitoína, carbamazepina, andrógenos, esteroides, etc.)
- Pacientes que usen algún fármaco que altere la función hepática (amiodarona, anticonceptivos orales, Dotbal, ciclosporina, metrotexato, etc.)
- Pacientes embarazadas o que se encuentren lactando

7.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con datos incompletos

8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

| INDEPENDIENTE | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición |
|-------------------------|---|---|------------------------|---|
| Edad | Tiempo que ha pasado desde el nacimiento hasta la actualidad | Número de años | Cuantitativa, discreta | Años |
| Sexo | Características externas del individuo que lo identifican según el sexo | Femenino Masculino | Cualitativa nominal | 1=Femenino 2= Masculino |
| Escolaridad | Promedio del número de grados escolares que cursa una persona | Que grado de estudio tiene una persona | Cualitativa ordinal | 1=Ninguno 2=Primaria 3=Secundaria 4=Preparatoria 5=Licenciatura |
| Peso | Medición de peso en kg | Registro del peso en Kg del paciente a través de una báscula | Cuantitativa continua | Peso en Kg |
| Talla | Medición de la altura de una persona | Registro de la altura de un paciente en cm a través de un estadímetro | Cuantitativa continua | Talla en cm |
| Índice de masa corporal | Relación entre el peso (kg) y la talla (metros) al cuadrado está | Clasificación de la OMS: Normal: 18.5-24.9 | Cualitativa ordinal | 1= Peso normal 2= Sobrepeso 3= Obesidad grado 1 |

| | | | | |
|---------------------------------|---|--|-----------------------|---|
| | última, de una persona | Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad grado 1: 30-34.9 Obesidad grado 2: 35-39.9 Obesidad grado 3: > o igual a 40 | | 4= Obesidad grado II 5= Obesidad grado III |
| Diabetes tipo 2 | Enfermedad donde hay un aumento en los niveles de glucosa, debido a una alteración en la insulina | Diagnóstico de diabetes previamente | Cualitativa nominal | 0=Ausente 1=Presente |
| Hipertensión arterial sistémica | Elevación sostenida de la presión arterial | Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica previamente | Cualitativa nominal | 0=Ausente 1=Presente |
| Dislipidemia | Aumento de la concentración plasmática de colesterol y lípidos en sangre | Diagnóstico de dislipidemia previamente | Cualitativa nominal | 0=Ausente 1=Presente |
| TSH | Hormona que es sintetizada por la adenohipófisis, promueve la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. | Valor expresado en mUI/L | Cuantitativa continua | mUI/L |
| T4 total | Hormona unida a proteínas, que actúa como reservorio de hormonas tiroideas | Valor expresado en µg/dL | Cuantitativa continua | µg/dL |
| T4 libre | Forma activa de la hormona tiroxina | Valor expresado en ng/dL | Cuantitativa continua | ng/dL |

| | | | | |
|------------------------|--|--|-----------------------|-------------------------|
| T3 total | Hormona tiroidea fisiologicamente activa | Valor expresado en ng/mL | Cuantitativa continua | ng/mL |
| ALT (TGP) | Es la principal enzima encontrada en los hepatocitos, por lo que es más específica de lesión hepática | Valor expresado en U/L | Cuantitativa discreta | U/L |
| AST (TGO) | Enzima que se encuentra en el hígado, pero también se encuentra en otros tejidos. | Valor expresado en U/L | Cuantitativa discreta | U/L |
| Albúmina | La síntesis de albúmina ocurre principalmente en el hígado, por lo que es considerada un marcador de la función de síntesis hepática | Valor expresado en g/dL | Cuantitativa continua | g/dL |
| Glucosa en ayuno | Monosacárido que es fuente principal de energía de las células | Valor expresado en mg/dL | Cuantitativa discreta | mg/dL |
| Colesterol total | Concentración sanguínea de colesterol total | Valor expresado en mg/dL | Cuantitativa discreta | mg/dL |
| Triglicéridos | Concentración sanguínea de triglicéridos | Valor expresado en mg/dL | Cuantitativa discreta | mg/dL |
| Plaquetas | Células anucleadas que participan en la formación de coágulos | Valor expresado en $10^3/\mu\text{L}$ | Cuantitativa discreta | $10^3/\mu\text{L}$ |
| Hipotiroidismo clínico | Condición en que la glándula tiroidea es incapaz de | TSH elevada con T3 y T4 disminuidas o con antecedente. | Cualitativa nominal | 0=Ausente 1=Presente |

| | | | | |
|--------------------|---|---|-------------------------|--|
| | producir cantidades adecuadas de hormona tiroidea, presentando manifestaciones clínicas | | | |
| DEPENDIENTE | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición |
| FIB-4 | Método no invasivo para estimar el grado de fibrosis hepática | Fórmula: (Edad x AST) / (Plaquetas x √ALT) | Cualitativa nominal | 0= ≤2.66 (sin fibrosis avanzada) 1 = ≥2.67 fibrosis avanzada (F3-F4) |
| NAFLD Score | Método no invasivo para estimar el grado de fibrosis hepática | Fórmula: - 1.675 + 0.037 - edad (años) + 0.094 - IMC (kg/m ²) + 1.13 x IFG/diabetes (sí = 1, no = 0) + 0.99 x ratio AST/ALT - 0.013 x plaquetas (x 10 ⁹ / l) - 0,66 x albúmina (g/dl) | Cualitativa nominal | 0= ≤0.675 (sin fibrosis avanzada) 1= ≥0.676 fibrosis avanzada (F3-F4) |

9. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El protocolo de estudio se llevó a cabo con pacientes de la consulta externa del servicio de gastroenterología del hospital Juárez de México que cumplían con los criterios previamente descritos.

Se realizó una búsqueda inicial en estadística de los pacientes con diagnóstico de hígado graso, posteriormente se realizó una revisión de expedientes clínicos para aplicar los criterios del consenso para MAFLD y se seleccionó a los pacientes con MAFLD. Se recolectaron los datos en un formato en Excel que incluían las variables demográficas (edad, sexo, peso, talla, IMC, escolaridad, comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemias); variables bioquímicas (perfil tiroideo [TSH, T4 libre, T4 total y T3], pruebas de función hepática [TGO, TGP, albúmina], glucosa en ayuno, colesterol total, triglicéridos, plaquetas). Posteriormente, se aplicaron las diversas fórmulas para

estimar el grado de fibrosis en estos pacientes (FIB-4 y NAFLD score). Una vez finalizada la captura de datos se realizó el análisis estadístico (Figura 5).

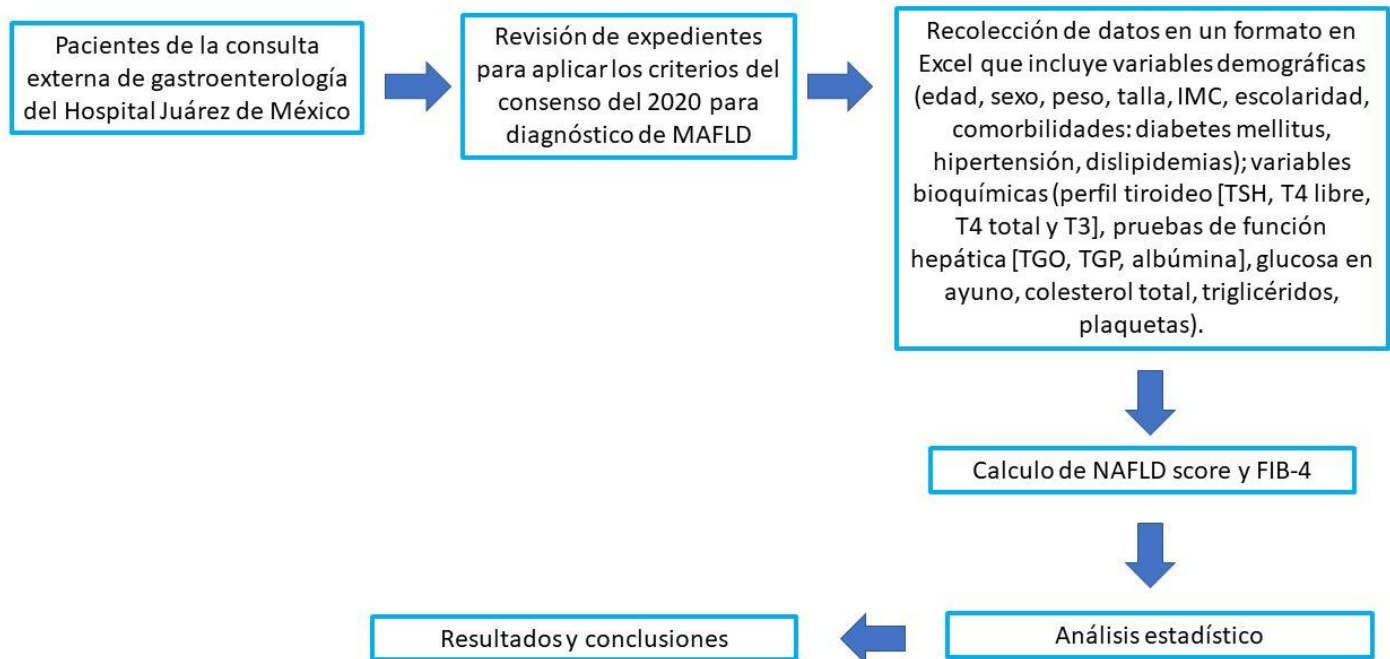


Figura 4. Diagrama de flujo de trabajo

10. DISEÑO ESTADÍSTICO

El diseño estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21. Se usó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, tanto medias y desviación estándar como frecuencias y porcentajes con base en las variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Para estadística inferencial se utilizó chi cuadrada y T de Student.

11. FINANCIAMIENTO Y RECURSOS

Los recursos fueron proporcionados por los investigadores, computadora, hojas, impresoras, etc.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación no requirió la realización de un consentimiento informado ya que los datos fueron obtenidos de expedientes clínicos y laboratorios de manera retrospectiva.

13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Dentro de este protocolo no se encuentran problemas de bioseguridad, ya que los datos fueron obtenidos de expedientes clínicos y laboratorios de manera retrospectiva.

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico de MAFLD, del total de pacientes 80.4% (n=37) fueron mujeres y 19.6% (n=9) hombres. La edad media fue de 55 años (DS±12.64) y la media del peso fue de 81.34 kg (DS±16.13), con una media de talla de 152.35 cm (DS±24.43), siendo la media de IMC de 33.22 kg/m² (DS±4.59), por lo que la mayor parte de los pacientes se encontró dentro del grupo de obesidad grado 1 (47.8%). El grado de escolaridad que presentaban la mayor parte de los pacientes era nivel secundaria en un 41.3% (n=19). En cuanto a la presencia de comorbilidades, la dislipidemia se encontró en 54.3% (n=25) de pacientes; y los pacientes diabéticos que se encontraron fueron 56.5% (n=26) e hipertensos en un 30.4% (n=14). De los pacientes con diagnóstico de MAFLD, se encontró una prevalencia de 30.4% (n=14) de pacientes con hipotiroidismo en la población estudiada.

Tabla 1. Características demográficas de la población

| MAFLD N=46 | |
|---|------------------|
| Sexo | |
| Mujeres | 37 (80.4%) |
| Hombres | 9 (19.6%) |
| Edad, años | 55 ± 12.64 |
| Escolaridad | |
| Ninguno | 8 (17.4%) |
| Primaria | 10 (21.7%) |
| Secundaria | 19 (41.3%) |
| Preparatoria | 2 (4.3%) |
| Licenciatura | 7 (15.2%) |
| Peso, kg | 81.34 kg ± 16.13 |
| Talla, cm | 152.35 ± 24.43 |
| IMC, kg/m² | 33.22 ± 4.59 |
| Grado de IMC | |
| Normal: 18.5-24.9 kg/m ² | 2 (4.3%) |
| Sobrepeso: 25-29.9 kg/m ² | 9 (19.6%) |
| Obesidad grado 1: 30-34.9 kg/m ² | 22 (47.8%) |
| Obesidad grado 2: 35-39.9 kg/m ² | 9 (19.6%) |
| Obesidad grado 3: ≥40 kg/m ² | 4 (8.7%) |
| Dislipidemia | 25 (54.3%) |
| Diabetes | 26 (56.5%) |
| Hipertensión | 14 (30.4%) |

Se realizó la comparación entre las características demográficas de los pacientes hipotiroideos y eutiroideos:

Tabla 2. Características de los pacientes hipotiroideos y eutiroideos

| | MAFLD N=46 | |
|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | Hipotiroideos clínicos n=14 | Eutiroideos n= 32 |
| Edad | 56.64 ± 12.01 | 54.28 ± 13.02 |
| Sexo | | |
| Femenino | 13 (28.3%) | 24 (52.2%) |
| Masculino | 1 (2.2%) | 8 (17.4%) |
| Peso | 83.64 ± 20.29 | 80.33 ± 14.21 |
| IMC | 34.81 ± 6.13 | 32.52 ± 3.64 |
| Comorbilidades | | |
| Diabetes | 8 (17.4%) | 18 (39.1%) |
| Hipertensión | 5 (10.9%) | 9 (19.6%) |
| Dislipidemia | 9 (19.6%) | 16 (34.8%) |
| Glucosa | 114.92 ± 28.59 | 128.25 ± 72.29 |
| Triglicéridos | 228.07 ± 206.08 | 196.43 ± 81.75 |
| Plaquetas | 186 928.57 ± 84 625.38 | 206 656.25 ± 99 411.69 |
| Albúmina | 3.92 ± 0.54 | 3.96 ± 0.54 |
| Perfil hepático | | |
| TGO | 40.50 ± 13.31 | 39.18 ± 18.51 |
| TGP | 38.50 ± 13.86 | 47.87 ± 27.27 |
| Perfil tiroideo | | |
| TSH | 15.75 ± 21.69 | 4.78 ± 3.89 |
| T4T | 6.64 ± 3.51 | 8.28 ± 1.87 |
| T4L | 1.00 ± 0.33 | 1.09 ± 0.12 |
| T3T | 0.85 ± 0.31 | 1.04 ± 0.19 |

TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4 total, T4 libre, T3 total, TGO (AST): aspartato amino transferasa, TGP (ALT): alanino amino transferasa.

En cuanto al análisis estadístico de los dos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de pacientes hipotiroideos y eutiroideos, (únicamente hubo diferencia en el perfil tiroideo de hipotiroideos y eutiroideos, por definición).

Se calculó un estimado del grado de fibrosis a través del score FIB-4 y NAFLD score, para posteriormente realizar las tablas cruzadas y aplicar Chi cuadrada como prueba estadística.

En el grupo de FIB-4, se tomó un punto de corte ≥ 2.67 para un grado de fibrosis F3-F4 (fibrosis severa-cirrosis), en donde 17 pacientes (37%) se encontraron dentro de este grupo, de ellos 6 pacientes (13%) presentaban hipotiroidismo clínico, y los 11 pacientes (23.9%) restantes fueron eutiroideos. Sin embargo, al realizar el análisis estadístico con Chi cuadrada nos arrojó un valor de $p=0.74$ por lo que se concluye que no es estadísticamente significativo.

Tabla 3. Relación entre FIB-4 score y función tiroidea

| | FIB-4 | | Total |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------|
| | ≥ 2.67 | ≤ 2.66 | |
| Hipotiroidismo clínico | 6 (13%) | 8 (17.4%) | 14 (30.4%) |
| Eutiroideo | 11 (23.9%) | 21 (45.7%) | 32 (69.6%) |
| Total | 17 (37%) | 29 (63%) | |

Al aplicar la escala NAFLD score, en donde el punto de corte ≥ 0.676 refleja un grado de fibrosis avanzada (F3-F4), en nuestra población solo 21 pacientes (45.7%) presentó un grado de fibrosis avanzada, de ellos 8 pacientes (17.4%) tenían el diagnóstico de hipotiroidismo, mientras que 13 pacientes (28.3%) fueron eutiroideos. De igual manera se realizó el análisis estadístico con Chi cuadrada en donde se obtuvo un valor de $p=0.34$ por lo que también se concluye que no es estadísticamente significativo.

Tabla 4. Relación entre NAFLD score y función tiroidea

| | NAFLD score | | Total |
|-------------------------------|--------------|--------------|------------|
| | ≥ 0.676 | ≤ 0.675 | |
| Hipotiroidismo clínico | 8 (17.4%) | 6 (13%) | 14 (30.4%) |
| Eutiroideo | 13 (28.3%) | 19 (41.3%) | 32 (69.6%) |
| Total | 21 (45.7%) | 25 (54.3%) | |

Por lo que, con este análisis no se encontró relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis avanzado y el hipotiroidismo.

Se realizaron diversos análisis con tablas de 2x2 y Chi cuadrada, entre ambas escalas de fibrosis y las características demográficas de los pacientes, en donde se encontró lo siguiente:

Tabla 5. Relación entre comorbilidades y escalas de fibrosis

| | FIB-4 | NAFLD SCORE |
|---|----------|-------------|
| Diabetes | $p=0.54$ | $p=0.79$ |
| Hipertensión | $p=1$ | $p=0.34$ |
| Dislipidemia | $p=0.06$ | $p=0.23$ |
| Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) | $p=0.50$ | $p=0.18$ |

Por lo que tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis avanzada y las comorbilidades que presentaban los pacientes.

15. DISCUSIÓN

Se ha descrito en la literatura, que el hipotiroidismo se encuentra relacionado con el desarrollo de MALFD, por la fisiopatología y las alteraciones en el metabolismo que estos pacientes presentan, ya que el hipotiroidismo se encuentra relacionado con el metabolismo de lípidos y carbohidratos que son parte importante del desarrollo de esteatosis hepática y consecuentemente fibrosis hepática. En otros estudios en donde se han evaluado el grado de fibrosis y esteatosis relacionado con el hipotiroidismo (subclínico y clínico), ha sido a través de biopsia hepática, sin embargo en estos estudios, aún utilizan el término NAFLD, además de que las muestras sanguíneas fueron tomadas al mismo tiempo que la biopsia hepática; sin embargo en nuestro estudio se observó que el hipotiroidismo no tuvo una relación estadísticamente significativa para el grado de fibrosis avanzada en pacientes con MAFLD, por lo que, dentro de los sesgos del estudio, tenemos que muchos de los pacientes que se encontraban en seguimiento se vieron afectados por la época de pandemia, ya que al ser un estudio retrospectivo, muchos de los laboratorios y consultas no tenían una relación con el tiempo adecuada, por lo que pudo ser un factor que haya interferido con los resultados. Aunado a esto, dentro del análisis, se excluyeron pacientes con hipotiroidismo subclínico, por lo que es un sesgo para considerar también en los resultados. De igual manera, solo se tomó el punto de corte para un grado de fibrosis avanzada (F3-F4), de acuerdo con las escalas empleadas, por lo que no se tomaron en cuenta los demás grados de fibrosis que estos pacientes pudieran llegar a presentar; ya que como se mencionó previamente los datos de laboratorio no fueron evaluados al mismo tiempo, y para el cálculo del grado de fibrosis se utilizan parámetros de laboratorio. También dentro de lo reportado en la literatura, la mayor parte de los estudios utilizaron biopsia hepática, para evaluar de manera exacta el grado de fibrosis; en nuestro estudio únicamente se estimó un grado de fibrosis avanzado, sin tomar en cuenta las demás características histopatológicas que estos pacientes presentan.

En cuanto a la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con MAFLD en pacientes del hospital Juárez de México, se encontró una prevalencia similar a la reportada ya en la literatura nacional e internacional, sin embargo, otra limitante de este estudio es que no se incluyeron pacientes con hipotiroidismo subclínico.

De los pacientes hipotiroideos incluidos en este estudio, al realizar el análisis estadístico, nos arrojó una media de TSH fue de 15.75 ± 21.69 , por lo que se infiere que los pacientes no estaban adecuadamente sustituidos con levotiroxina.

Lo que se encontró en las características demográficas de los pacientes, fue que la mayor parte de los pacientes con MAFLD fueron de género femenino en un 80%, y que se encuentran entre la cuarta y sexta década de la vida, además de que gran parte de los pacientes presentan ciertas características de síndrome metabólico. En cuanto a los parámetros bioquímicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hipotiroideos y eutiroideos, sin embargo, como ya se mencionó previamente, esto puede estar relacionado con la recolección de datos en los expedientes.

De igual manera, con la nueva terminología propuesta en la literatura, la mayor parte de estudios solo mencionan el término NAFLD, por lo que es relevante la realización de nuevos estudios con los criterios para MAFLD, ya que se enfocan principalmente en pacientes que tengan alteraciones de riesgo metabólico.

Como parte de la evaluación se decidió buscar la relación entre las comorbilidades y el grado de fibrosis avanzada en estos pacientes, sin embargo, no fue significativo. En la literatura hay pocos

estudios que incluyan estas variables, y dentro de ellos tampoco hubo relación significativa estadísticamente, por eso la importancia de emplear la nueva terminología MAFLD en estudios posteriores.

16. CONCLUSIONES

Lo que se concluyó con en este estudio, es que no se encontró relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis avanzada e hipotiroidismo, sin embargo como se mencionó en la discusión, en los estudios reportados en la literatura, el grado de fibrosis fue evaluado mediante biopsia hepática y al mismo tiempo se tomaban las muestras sanguíneas; por lo que, a futuro, se podría realizar un estudio prospectivo en donde se evalúen de manera cronológica a los pacientes e incluir no únicamente escalas, sino evaluarlos también a través de elastografías por medio de FibroScan, por lo que obtendríamos un resultado más enriquecedor, ya que no solamente se tomarían en cuenta los grados de fibrosis avanzados, sino también los demás grados siendo evaluados por elastografía, además de que se podrían seguir en el tiempo, y no solo tomar una medición transversal.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ratziu, V., Goodman, Z., & Sanyal, A. (2015). Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*, 62(1), S65–S75. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.041>
- 2.- Addison, T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp. Rep.* 1836, 1, 485.
- 3.- Ludwig, J.; Viggiano, T.R.; McGill, D.B.; Oh, B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980, 55, 434–438.
- 4.- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005–2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
- 5.- Fouad, Y., Waked, I., Bollipo, S., Gomaa, A., Ajlouni, Y., & Attia, D. (2020). What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD.' *Liver International*, 40(6), 1254–1261. <https://doi.org/10.1111/liv.14478>
- 6.- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., . . . George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- 7.- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi-org/10.1002/hep.28431>
- 8.- Sherif, Z. A., Saeed, A., Ghavimi, S., Nouraie, S. M., Laiyemo, A. O., Brim, H., & Ashktorab, H. (2016). Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), 1214–1225. <https://doi-org/10.1007/s10620-016-4143-0>
- 9.- Kallwitz, E. R., Daviglius, M. L., Allison, M. A., Emory, K. T., Zhao, L., Kuniholm, M. H., Chen, J., Goukova, N., Pirzada, A., Talavera, G. A., Youngblood, M. E., & Cotler, S. J. (2015). Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13(3), 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.037>
- 10.- Moreno-Del Castillo, M. C., Sanchez-Rodriguez, A., Hernandez-Buen Abad, J. J., Aguirre-Valadez, J., Ruiz, I., Garcia-Buen Abad, R., Oliva, K., Piccolo, J., De Icaza-Del Rio, E., Mena-Ramirez, J. R., Mendizabal-Rodriguez, M. E., Atkinson-Ginsburg, N. M., Salazar-Segovia, J., Ríos-Zertuche Caceres, A., & Garcia-Juarez, I. (2019). Importance of Evaluating Cardiovascular Risk and Hepatic Fibrosis in Patients With Newly Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(5), 997–999. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.039>
- 11.- Le Garf, S., Nègre, V., Anty, R., & Gual, P. (2021). Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines*, 9(12), 1915. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121915>

- 12.- Dulai, P. S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L. J., Younossi, Z., Sebastiani, G., Ekstedt, M., Hagstrom, H., Nasr, P., Stal, P., Wong, V. W., Kechagias, S., Hultcrantz, R., & Loomba, R. (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(5), 1557–1565. <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
- 13.- Starley, B. Q., Calcagno, C. J., & Harrison, S. A. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(5), 1820–1832. <https://doi.org/10.1002/hep.23594>
- 14.- Wang, T. Y., Wang, R. F., Bu, Z. Y., Targher, G., Byrne, C. D., Sun, D. Q., & Zheng, M. H. (2022). Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 18(4), 259–268. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00519-y>
- 15.- Dai, W., Ye, L., Liu, A., Wen, S. W., Deng, J., Wu, X., & Lai, Z. (2017). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine*, 96(39), e8179. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008179>
- 16.- Guo, Z., Li, M., Han, B., & Qi, X. (2018). Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 50(11), 1153–1162. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.dld.2018.08.012>
- 17.- Michalaki, M. A., Vagenakis, A. G., Leonardou, A. S., Argentou, M. N., Habeos, I. G., Makri, M. G., Psyrogiannis, A. I., Kalfarentzos, F. E., & Kyriazopoulou, V. E. (2006). Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 16(1), 73–78. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1089/thy.2006.16.73>
- 18.- Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet (London, England)*, 379(9821), 1142–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- 19.- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- 20.- Xu, L., Ma, H., Miao, M., & Li, Y. (2012). Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective case-control study. *Journal of hepatology*, 57(5), 1153–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.025>
- 21.- Kim, D., Kim, W., Joo, S. K., Bae, J. M., Kim, J. H., & Ahmed, A. (2018). Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(1), 123–131.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.014>
- 22.- Correa-Morales, A., Mancera-Sánchez, J., Gutiérrez-Grobe, Y., Uribe-Esquivel, M., Chávez-Tapia, N. C., Ramos-Ostos, M. H., & Pérez-Jáuregui, J. C. (2014). El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico. *Medicina Interna de México*, 30(6).
- 23.- Le Garf, S., Nègre, V., Anty, R., & Gual, P. (2021). Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines*, 9(12), 1915. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121915>

- 24.- Byrne, C. D., & Targher, G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology*, 62(1 Suppl), S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- 25.- Zhai, M., Liu, Z., Long, J., Zhou, Q., Yang, L., Zhou, Q., Liu, S., & Dai, Y. (2021). The incidence trends of liver cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis via the GBD study 2017. *Scientific reports*, 11(1), 5195. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41598-021-84577-z>
- 26.- Cruz-Ramón, V., Chinchilla-López, P., Ramírez-Pérez, O., & Méndez-Sánchez, N. (2017). Effects of Portal Vein Thrombosis on the Outcomes of Liver Cirrhosis: A Mexican Perspective. *Journal of translational internal medicine*, 5(4), 189–191. <https://doi.org/10.1515/jtim-2017-0031>
- 27.- Méndez-Sánchez, N., Zamarripa-Dorsey, F., Panduro, A., Purón-González, E., Coronado-Alejandro, E. U., Cortez-Hernández, C. A., Higuera de la Tijera, F., Pérez-Hernández, J. L., Cerda-Reyes, E., Rodríguez-Hernández, H., Cruz-Ramón, V. C., Ramírez-Pérez, O. L., Aguilar-Olivos, N. E., Rodríguez-Martínez, O. F., Cabrera-Palma, S., & Cabrera-Álvarez, G. (2018). Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *World journal of clinical cases*, 6(15), 922–930. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.922>
- 28.- Velarde-Ruiz Velasco, J. A., García-Jiménez, E. S., García-Zermeño, K. R., Morel-Cerda, E. C., Aldana-Ledesma, J. M., Castro-Narro, G. E., Cerpa-Cruz, S., Tapia-Calderón, D. K., Mercado-Jauregui, L. A., & Contreras-Omaña, R. (2019). Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. Revista de gastroenterología de México (English)*, 84(4), 472–481. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.05.004>
- 29.- Italian Association for the Study of the Liver (AISF) (2017). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 49(5), 471–483. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.147>
- 30.- Hamlaoui, M. L., Ayachi, A., Dekaken, A., & Gouri, A. (2018). Relationship of metabolic syndrome and its components with thyroid dysfunction in Algerian patients. *Diabetes & metabolic syndrome*, 12(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.001>
- 31.- Bano, A., Chaker, L., Plompen, E. P., Hofman, A., Dehghan, A., Franco, O. H., Janssen, H. L., Darwish Murad, S., & Peeters, R. P. (2016). Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(8), 3204–3211. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1300>
- 32.- Kuchay, M. S., Choudhary, N. S., & Mishra, S. K. (2020). Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 1875–1887. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.026>
- 33.- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- 34.- Parthasarathy, G., Revelo, X., & Malhi, H. (2020). Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology communications*, 4(4), 478–492. <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>

- 35.- Koo S. H. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clinical and molecular hepatology*, 19(3), 210–215. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.3.210>
- 36.- Lomonaco, R., Ortiz-Lopez, C., Orsak, B., Webb, A., Hardies, J., Darland, C., Finch, J., Gastaldelli, A., Harrison, S., Tio, F., & Cusi, K. (2012). Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(5), 1389–1397. <https://doi.org/10.1002/hep.25539>
- 37.- Hodson, L., & Frayn, K. N. (2011). Hepatic fatty acid partitioning. *Current opinion in lipidology*, 22(3), 216–224. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283462e16>
- 38.- Tamura, S., & Shimomura, I. (2005). Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation*, 115(5), 1139–1142. <https://doi.org/10.1172/JCI24930>
- 39.- Guy, C. D., Suzuki, A., Zdanowicz, M., Abdelmalek, M. F., Burchette, J., Unalp, A., Diehl, A. M., & NASH CRN (2012). Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(6), 1711–1721. <https://doi.org/10.1002/hep.25559>
- 40.- Chen, Z., Tian, R., She, Z., Cai, J., & Li, H. (2020). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free radical biology & medicine*, 152, 116–141. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>
- 41.- Csak, T., Ganz, M., Pespisa, J., Kodys, K., Dolganiuc, A., & Szabo, G. (2011). Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 54(1), 133–144. <https://doi.org/10.1002/hep.24341>
- 42.- Wree, A., McGeough, M. D., Peña, C. A., Schlattjan, M., Li, H., Inzaugarat, M. E., Messer, K., Canbay, A., Hoffman, H. M., & Feldstein, A. E. (2014). NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 92(10), 1069–1082. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1170-1>
- 43.- Yang, G., Lee, H. E., & Lee, J. Y. (2016). A pharmacological inhibitor of NLRP3 inflammasome prevents non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model induced by high fat diet. *Scientific reports*, 6, 24399. <https://doi.org/10.1038/srep24399>
- 44.- Lee, U. E., & Friedman, S. L. (2011). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 25(2), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.005>
- 45.- Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
- 46.- Schwabe, R. F., Tabas, I., & Pajvani, U. B. (2020). Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 158(7), 1913–1928. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.311>
- 47.- Friedman S. L. (2008). Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiological reviews*, 88(1), 125–172. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007>

- 48.- Krenkel, O., & Tacke, F. (2017). Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nature reviews. Immunology*, 17(5), 306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>
- 49.- Calzadilla Bertot, L., & Adams, L. A. (2016). The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 17(5), 774. <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>
- 50.- Loomba, R., Abraham, M., Unalp, A., Wilson, L., Lavine, J., Doo, E., Bass, N. M., & Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (2012). Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 56(3), 943–951. <https://doi.org/10.1002/hep.25772>
- 51.- Germani, G., Hytioglou, P., Fotiadu, A., Burroughs, A. K., & Dhillon, A. P. (2011). Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Seminars in liver disease*, 31(1), 82–90. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272836>
- 52.- Mellinger, J. L., & Volk, M. L. (2013). Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: a need for care coordination. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 11(3), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.10.040>
- 53.- D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*, 44(1), 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
- 54.- Kanwal, F., Kramer, J. R., Mapakshi, S., Natarajan, Y., Chayanupatkul, M., Richardson, P. A., Li, L., Desiderio, R., Thrift, A. P., Asch, S. M., Chu, J., & El-Serag, H. B. (2018). Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 155(6), 1828–1837.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024>
- 55.- Polyzos, S. A., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
- 56.- Chung, G. E., Kim, D., Kim, W., Yim, J. Y., Park, M. J., Kim, Y. J., Yoon, J. H., & Lee, H. S. (2012). Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of hepatology*, 57(1), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.027>
- 57.- Lonardo, A., Nascimbeni, F., Mantovani, A., & Targher, G. (2018). Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *Journal of Hepatology*, 68(2), 335–352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>
- 58.- Bassett, J., Harvey, C. B., & Williams, G. R. (2003). Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 213(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.033>
- 59.- Duntas, L. H. (2002). Thyroid Disease and Lipids. *Thyroid*, 12(4), 287–293. <https://doi.org/10.1089/10507250252949405>
- 60.- Duntas, L. H., & Wartofsky, L. (2007). Cardiovascular Risk and Subclinical Hypothyroidism: Focus on Lipids and New Emerging Risk Factors. What Is the Evidence? *Thyroid*, 17(11), 1075–1084. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0116>

- 61.- Powell, E. E., Wong, V. W. S., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, 397(10290), 2212–2224. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32511-3)
- 62.- Lonardo, A., Ballestri, S., Mantovani, A., Nascimbeni, F., Lugari, S., & Targher, G. (2019). Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? *Digestive and Liver Disease*, 51(4), 462–470. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>
- 63.- Martínez-Sánchez, N., Alvarez, C. V., Fernø, J., Nogueiras, R., Diéguez, C., & López, M. (2014). Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(5), 703–712. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.04.004>
- 64.- Ortega-Carvalho, T. M., Sidhaye, A. R., & Wondisford, F. E. (2014). Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews. Endocrinology*, 10(10), 582–591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.143>
- 65.- Klieverik, L. P., Coomans, C. P., Endert, E., Sauerwein, H. P., Havekes, L. M., Voshol, P. J., Rensen, P. C. N., Romijn, J. A., Kalsbeek, A., & Fliers, E. (2009). Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*, 150(12), 5639–5648. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0297>
- 66- Mavromati, M., & Jornayvaz, F. R. (2021). Hypothyroidism-associated dyslipidemia: Potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12797. <https://doi.org/10.3390/ijms222312797>
67. Yin, L., Zhang, Y., & Hillgartner, F. B. (2002). Sterol regulatory element-binding protein-1 interacts with the nuclear thyroid hormone receptor to enhance acetyl-CoA carboxylase- α transcription in hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(22), 19554–19565. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111771200>
68. Wang, Y., Viscarra, J., Kim, S.-J., & Sul, H. S. (2015). Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 16(11), 678–689. <https://doi.org/10.1038/nrm4074>
69. Goldberg, I. J., Huang, L.-S., Huggins, L. A., Yu, S., Nagareddy, P. R., Scanlan, T. S., & Ehrenkranz, J. R. (2012). Thyroid hormone reduces cholesterol via a non-LDL receptor-mediated pathway. *Endocrinology*, 153(11), 5143–5149. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1572>
70. Koliaki, C., Szendroedi, J., Kaul, K., Jelenik, T., Nowotny, P., Jankowiak, F., Herder, C., Carstensen, M., Krausch, M., Knoefel, W. T., Schlensak, M., & Roden, M. (2015). Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell metabolism*, 21(5), 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.004>
71. Brenta, G., Berg, G., Miksztowicz, V., Lopez, G., Lucero, D., Faingold, C., Murakami, M., Machima, T., Nakajima, K., & Schreier, L. (2016). Atherogenic Lipoproteins in Subclinical Hypothyroidism and Their Relationship with Hepatic Lipase Activity: Response to Replacement Treatment with Levothyroxine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(3), 365–372. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0140>
72. Pearce E. N. (2012). Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(2), 326–333. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2532>

- 73.- Pais, R., Barritt, A. S., 4th, Calmus, Y., Scatton, O., Runge, T., Lebray, P., Poynard, T., Ratziu, V., & Conti, F. (2016). NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *Journal of hepatology*, 65(6), 1245–1257. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033>
- 74.- Xian, Y. X., Weng, J. P., & Xu, F. (2020). MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chinese medical journal*, 134(1), 8–19. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001263>.
- 75.- Rastogi, A., Shashtry, S. M., Agarwal, A., Bihari, C., Jain, P., Jindal, A., & Sarin, S. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease - histological scoring systems: a large cohort single-center, evaluation study. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 125(11), 962–973. <https://doi.org/10.1111/apm.12742>.
- 76.- Zhang, J. Z., Cai, J. J., Yu, Y., She, Z. G., & Li, H. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis. *Gene expression*, 19(3), 187–198. <https://doi.org/10.3727/105221619X15553433838609>
- 77.- Zhang, F., Liu, T., Gao, P., & Fei, S. (2018). Predictive Value of a Noninvasive Serological Hepatic Fibrosis Scoring System in Cirrhosis Combined with Oesophageal Varices. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 7671508. <https://doi.org/10.1155/2018/7671508>
- 78.- Papatheodoridi, M., & Cholongitas, E. (2018). Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current pharmaceutical design*, 24(38), 4574–4586. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117102111>
- 79.- Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(4), 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
- 80.- McPherson, S., Stewart, S. F., Henderson, E., Burt, A. D., & Day, C. P. (2010). Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 59(9), 1265–1269. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.216077>
- 81.- Castera L. (2015). Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease*, 35(3), 291–303. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562948>
- 82.- Castera, L., Vilgrain, V., & Angulo, P. (2013). Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(11), 666–675. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.175>



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Investigación

Ciudad de México, a 21 de abril de 2023
No. de Oficio: CI/096/2023
Asunto: **Carta de Aceptación**

DRA. MAYTE PACHECO GUEVARA
Médico Residente

Presente

En relación al Trabajo Monográfico de Actualización titulado **"Hipotiroidismo como un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis en enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD) en pacientes de la consulta externa del Hospital Juárez de México"**, con número de registro **HJM 008/23-R**, bajo la dirección de la DRA SHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA, fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:


"ACEPTADO"

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, al 21 de abril 2024.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Juan Manuel Bello López
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Juárez de México

JMBL/ NCHV/MALM

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160, Col. Magdalena de las Salinas C.P. 07760, Alcaldía Gustavo A. Madero
Tel 57-47-75-60 Ext 7375

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO | |
| INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL 5160 | |
| MAGDALENA DE LAS SALINAS C.P. 07760 | |
| 25 ABR 2023 | |
| RECIBE | <u>MALM</u> HORA <u>12:00</u> |
| DESARROLLO CIENTIFICO Y TECNOLÓGICO | |



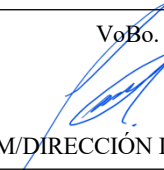
2023
Francisco VILA



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

| | | | |
|--------------|-----|-------|------|
| Fecha | 13 | julio | 2023 |
| | día | mes | año |

| INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado) | | | | |
|--|---|---|-------------------|-------------------------------------|
| No. de Registro del área de protocolos | Si | <input checked="" type="checkbox"/> | No | Número de Registro HJM 008/23-R |
| Título del Proyecto Hipotiroidismo como factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis en enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica en pacientes del Hospital Juárez de México | | | | |
| Nombre Residente | MAYTE PACHECO GUEVARA | | | |
| Director de tesis | DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA | | | |
| Director de tesis metodológico | DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ | | | |
| Ciclo escolar que pertenece | 2022-2023 | Especialidad | MEDICINA INTERNA | |
| INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM) | | | | |
| VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD | HERRAMIENTA | PLAGIUS | PORCENTAJE | 22% |
| COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | |
| COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | |
| RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | |
| RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | |
| CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | |
| PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS | SI | | NO | <input checked="" type="checkbox"/> |
| VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado) | | | | |
| Si | <input checked="" type="checkbox"/> | Comentarios: | | |
| No | | Elimine el cronograma de actividades. Tesis validada para continuar su trámite de titulación en Enseñanza. | | |

VoBo.

SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN