

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica:
Una revisión sistemática.**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no infecciosas

Autor:

Jauregui Rivera, Alma Mishell

Jurado Evaluador:

Presidente: Serna Alarcón, Víctor

Secretario: Benites Curay, Alfredo Antonio

Vocal: Gamarra Vilela, Jhon Omar Martín

Asesor:

Fajardo Arriola, Carlos Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0740-0301>

PIURA-PERÚ
2024

Fecha de sustentación: 10/04/2024

Asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica: Una revisión sistemática

ORIGINALITY REPORT

3%

SIMILARITY INDEX

3%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repositorio.upao.edu.pe
Internet Source

3%

Exclude quotes On

Exclude matches < 3%

Exclude bibliography On



CARLOS FAJARDO ARRIOLA
MEDICINA INTERNA
CMP: 35354 - R.NE. 38651

Declaración de originalidad

Yo, **Carlos Eduardo Fajardo Arriola**, docente del Programa de Estudio de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "**Asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica: Una revisión sistemática**", autor **Alma Mishell Jauregui Rivera** dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 3%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 12 de abril del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 12 de abril del 2024

ASESOR

Dr. Carlos Eduardo Fajardo Arriola

DNI: 02841944

ORCID: 0000-0002-0740-0301

FIRMA:



CARLOS FAJARDO ARRIOLA
MEDICINA INTERNA
CMP- 35354 - RNE. 30651

AUTOR

Alma Mishell Jauregui Rivera

DNI: 72732966

FIRMA:



DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón mi tesis a mis padres Helen Rivera Román y Elkin Jauregui Yong pues sin ellos no hubiera logrado estudiar la carrera de mis sueños. Su bendición a lo largo de mi vida me protege y me lleva hacia el buen camino. Les dedico esta tesis en agradecimiento a su sacrificio, paciencia, apoyo incondicional y amor.

A mi querida mima Olga mi ángel en el cielo, esta tesis es un tributo a su legado y a mi eterna admiración hacia ella, vive en mi corazón por siempre.

Alma Mishell Jauregui Rivera

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Dios todopoderoso por guiarme en el trascurso de mi vida y en mi carrera profesional, su bendición me acompañó todos estos años y me acompañará siempre.

Quiero agradecer a mis padres Elkin Jauregui Yong y Helen Rivera Román por depositar su confianza en mi y brindarme la oportunidad de estudiar, así como sus enseñanzas basadas en valores para convertirme en una buena persona y profesional. A mis hermanas Belen y Mayumi por sus consejos y su apoyo emocional.

Agradezco a todas las personas, que desde pequeña me motivaron a perseguir el sueño de ser médico, mis abuelos Olga, Mario, Noemi y Daniel, mis tíos, primos y cada miembro de mi familia y mejores amigos que me apoyaron dándome palabras de aliento.

Asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica: Una revisión sistemática.

Association between hypothyroidism and nonalcoholic hepatic steatosis: A systematic review.

AUTOR: Alma Mishell Jauregui Rivera

ASESOR: Carlos Eduardo Fajardo Arriola

INSTITUCIÓN DE ESTUDIO: No aplica.

CORRESPONDENCIA:

Nombre: Alma Mishell Jauregui Rivera

Dirección: Urb. Las casuarinas de Piura, primera etapa, Mz F1 lote 24

Teléfono: (+51) 991332830

Email: ajauregui1@upao.edu.pe

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si el hipotiroidismo está asociado a esteatosis hepática no alcohólica.

Métodos: Revisión sistemática de estudios observacionales en bases de datos (Pubmed, Scopus, Web of Science). En marzo del 2022 dos autores seleccionaron los estudios realizando extracción de información y valoración de riesgo de sesgo. En este estudio la variable de exposición será hipotiroidismo y la variable de desenlace será esteatosis hepática no alcohólica.

Resultados: Se incluyeron 20 estudios relacionados entre esteatosis hepática e hipotiroidismo, 13 estudios de tipo transversal, 5 estudios de casos y controles y 2 estudios de tipo cohorte. Se encontró que el número de pacientes entre los estudios varió entre 50 a 114966 pacientes. Se identificó asociación entre hipotiroidismo (clínico, subclínico y no clasificado) y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica ($p < 0.05$) en 10/20 estudios incluidos.

Conclusiones: Los resultados de los estudios actuales son contradictorios acerca de la asociación entre las anomalías de la tiroides y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Los resultados de algunos de los estudios revisados proponen el hipotiroidismo como un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica.

Palabras clave: Asociación, Hipotiroidismo, Esteatosis hepática no alcohólica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether hypothyroidism is associated with nonalcoholic hepatic steatosis.

Methods: Systematic review of observational studies in databases (Pubmed, Scopus, Web of Science). In March 2022 two authors selected the studies by performing information extraction and risk of bias assessment. In this study the exposure variable will be hypothyroidism and the outcome variable will be nonalcoholic hepatic steatosis.

Results: 20 studies related between hepatic steatosis and hypothyroidism were included, 13 cross-sectional studies, 5 case-control studies and 2 cohort studies. We found that the number of patients among the studies ranged from 50 to 114966 patients. Association between hypothyroidism (clinical, subclinical, and unclassified) and the development of non-alcoholic hepatic steatosis ($p < 0.05$) was identified in 10/20 included studies.

Conclusions: The results of the current studies are conflicting about the association between thyroid abnormalities and non-alcoholic hepatic steatosis (NASH). The results of some of the reviewed studies propose hypothyroidism as a factor associated with non-alcoholic hepatic steatosis.

Key words: Association, Hypothyroidism, Nonalcoholic hepatic steatosis.

ÍNDICE

Resumen

I. Introducción

1.1 Enunciado del problema

1.2 Hipótesis

1.2.1 Objetivos general

1.2.2 Objetivos específicos

II. Material y métodos:

2.1 Diseño de estudio

2.2 Población, muestra y muestreo

2.2.1 Población

2.2.2 Muestra y muestreo

2.3 Unidades de análisis

2.4 Unidades de muestreo

2.5 Muestra

2.6 Criterios de selección

2.6.1 Criterios de inclusión

2.6.2 Criterios de exclusión

2.7 Muestreo

2.8 Variables

2.9 Procedimientos

2.10 Análisis de datos

III. Aspectos éticos

IV. Limitaciones

V. Resultados

VI. Discusión

VII. Conclusiones

VIII. Recomendaciones

IX. Referencias bibliográficas

X. Anexos

INTRODUCCIÓN:

La esteatosis hepática no alcohólica es el desorden hepático crónico más prevalente en la población general con una presentación del 20-30% de la población en general, el porcentaje aumenta en poblaciones de riesgo y se diagnostica mediante hallazgos histológicos por biopsia, ecografía o a través de serología. El hígado graso no alcohólico se precisa en depósito de grasa hepática y esteatosis mayor del 5% de compromiso de los hepatocitos descartando causas secundarias como consumo de alcohol (1, 2).

Esta enfermedad hepática produce una variedad de afectaciones desde la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis hepática hasta el carcinoma hepatocelular. La esteatosis hepática no alcohólica ha sido relacionada estrechamente con las características de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico que incluye sobrepeso, obesidad visceral, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Esta patología puede provenir de la resistencia a la insulina sistémica y hepática activando múltiples vías moleculares, que producen trastornos metabólicos y activan un proceso proinflamatorio que puede conducir al desarrollo de síndrome metabólico, el cual es un factor reconocido del metabolismo cardiovascular (3, 4).

El hipotiroidismo incluye hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo manifiesto en la práctica clínica. El hipotiroidismo es un trastorno que se produce por la alteración de la actividad de hormonas tiroidea, puede deberse al compromiso de la misma glándula tiroidea porque la producción y/o secreción hormona estimulante de tiroides (TSH) a nivel hipofisario o hipotalámico que se encuentra afectada. El diagnóstico de hipotiroidismo es laboratorial o bioquímico basado solamente en las pruebas de función tiroidea. El hipotiroidismo manifiesto es una enfermedad con niveles elevados de tirotrópina sérica (TSH) y niveles bajos de tiroxina libre (T4 libre), mientras que el hipotiroidismo subclínico es precisado como valores altos de TSH y valores normales de T4 libre, este desorden afecta hasta al 10% de la población adulta (5).

La afectación en la función tiroidea tiene un resultado de depósito de grasa hepática, que como consecuencia participa en la producción hígado graso no alcohólico. El hígado se controla por múltiples hormonas metabólicas como las hormonas tiroideas, si están alteradas presentan actividad lisosomal produciendo una desregulación, autofagia hepática que aumenta energía mediante el catabolismo de la glucosa,

ácidos grasos libres y aminoácidos generando mitocondrias defectuosas que produce homeostasis y a consecuencia daño de los hepatocitos. La glándula tiroides es sumamente esencial en el metabolismo celular, homeostasia energética, regulación del peso, adipogénesis, lípidos, proteínas, carbohidratos orgánulos y glucosa (6, 7).

El hipotiroidismo está asociada al alto riesgo de padecer esteatosis hepática no alcohólica independiente de otros factores predisponentes. Siendo considerados como factores de alto riesgo para la producción de esteatosis hepática no alcohólica la diabetes mellitus, hipertensión arterial, niveles superiores de triglicéridos y colesterol total y niveles reducidos de HDL, índice de masa corporal (IMC) alto, sexo femenino, todos estos factores producen y se asocian a esteatosis hepática no alcohólica (8, 9).

Van den Berg EH. y cooperantes ejecutaron un estudio de cohorte prospectivo, la intención fue comprobar que la función tiroidea es un riesgo de esteatosis hepática no alcohólica. Se invitaron a 14926 personas donde se determinó que los niveles más superiores de TSH se asociaron con riesgo considerable de tener fibrosis y esteatosis hepática no alcohólica en comparación con eutiroides, el hipotiroidismo se asoció con un riesgo de 1.24 veces mayor de esteatosis hepática no alcohólica. Se concluyo que el hipotiroidismo está asociado con una superior probabilidad de esteatosis hepática no alcohólica. (PR: 1,49; IC:95% 1,04–2,15, p: 0,003) (10).

Chung GE. y colaboradores realizaron un estudio transversal con el objetivo fue caracterizar el nexo entre el hipotiroidismo y la esteatosis hepática no alcohólica. Se invitaron aproximadamente 4648 sujetos de control de salud. La prevalencia de niveles anormales de enzimas hepáticas aumentó de manera significativa con grados crecientes de hipotiroidismo. En conclusión, la esteatosis hepática no alcohólica se asocia estadísticamente de manera significativa con el hipotiroidismo en 30,2% de los casos y 19,5% de los controles (OR:1,38, IC:95%,1,17-1,62, p:<0,001) (11).

L Pacifico y colaboradores elaboraron un estudio transversal acerca de pruebas de esteatosis hepática y función tiroidea, el propósito del estudio fue indagar en 402 niños con antecedente de sobrepeso y obesidad su asociación de las pruebas de función tiroidea y la esteatosis hepática, así como las variables metabólicas. El 21,9% tenían TSH por encima del rango normal y T3 libre y T4 libre estuvieron dentro de los intervalos de referencia en todos los sujetos. La TSH elevada se asoció con mayores

probabilidades de tener esteatosis hepática. En conclusión, la concentración elevada de TSH es un predictor significativo de esteatosis hepática independientemente del grado de obesidad total y visceral. (OR: 2,10, IC del 95%, 1,22-3,60, $p < 0,01$) (12).

Conociendo que el hipotiroidismo es una afección concurrente en el servicio de endocrinología, de acuerdo con diversas investigaciones esta condición es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica comparado con la población eutiroides. A partir del estudio será posible planificar estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas para disminuir la incidencia de este trastorno ya que la acumulación de lípidos en el hígado produce daños similares al consumo de alcohol, pero sin el historial de consumo crónico, con complicaciones hepáticas progresivas. Resulta de interés el estudio de la naturaleza de la asociación de ambos fenómenos por esta razón el objetivo de esta revisión sistemática será seleccionar diversos artículos que investiguen la asociación de hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre hipotiroidismo con esteatosis hepática no alcohólica?

HIPÓTESIS

H_1 : Existe asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica.

H_0 : No existe asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar si existe asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la prevalencia entre hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica.
- Evaluar el sesgo de los estudios incluidos.
- Evaluar las características de los estudios incluidos.
- Describir los resultados de los estudios incluidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Este trabajo de investigación fue planteado como una revisión sistemática.

POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

POBLACIÓN

Estudios de investigación accesibles en las bases de datos que asocien el hipotiroidismo con esteatosis hepática no alcohólica.

MUESTRA

Unidades de análisis

Pacientes con hipotiroidismo.

Unidades de muestreo

Estudios observacionales: transversales, casos y controles, cohorte.

Muestra

No corresponde.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Estudios primarios observaciones (transversales, casos y controles y cohortes)
- Estudios que analicen las variables de exposición y desenlace en población de personas mayores de 18 años con diagnóstico previo de hipotiroidismo.
- Estudios que incluyan pacientes con exámenes como: Ecografía abdominal, biopsia hepática y transaminasas en suero.
- Estudios sin limitación de idioma.

Criterios de exclusión

- Diseño de investigación reporte de casos, artículo de opinión, revisiones narrativas, cartas al editor, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios con población expuesta que ingieren alcohol crónico o presentan diagnóstico de hepatitis alcohólica.
- Estudios con población con diagnóstico de patologías asociadas que puedan influir en los resultados laboratoriales para esteatosis hepática no alcohólica: Hepatitis B, Hepatitis C y cirrosis hepática.
- Estudios en la población usuaria de terapia hepatotóxica: Tamoxifeno, Metotrexato, amiodarona, corticoides.
- Estudios sin concluir o con resultados no publicados en base de datos.

Muestreo

No aplica

VARIABLES

Variable dependiente: Esteatosis hepática no alcohólica.

Variable independiente: Hipotiroidismo subclínico, Hipotiroidismo manifiesto.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

PROCEDIMIENTOS

Búsqueda electrónica: Se efectuó una estrategia de búsqueda de artículos científicos vinculados a la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science en marzo del 2022. **(Anexo 1)** La extracción de los estudios de la aplicación de búsqueda fue guardada en formato RIS los cuales fueron exportados a un gestor de referencia bibliográfica: Mendeley de la editorial Elsevier, donde se detectaron los duplicados respectivos; posteriormente fueron exportados a un programa de Rayyan QCRI, para la selección de título y resumen de los estudios fueron revisados de forma autónoma por dos colaboradores independientes con cegamiento, los estudios discordantes fueron discutidos por un tercer colaborador. Los estudios que calificaron para ser partícipes de la investigación fueron seleccionados y buscados para su lectura completa por dos colaboradores independientes con cegamiento. El protocolo se envió a PROSPERO, base de datos de revisiones sistemáticas con el código de inscripción ID 526855.

ANÁLISIS DE DATOS

- a) Selección de estudios: Se empleó Microsoft-Excel 2016 para tener un inventario de los datos relevantes de los estudios y realizar tablas descriptivas según las variables de exposición y resultado. Esta revisión se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA19, donde se obtuvo estudios con rasgos similares de que se rigen en los criterios de inclusión.
- b) Extracción y manejo de datos: Los colaboradores independientes mediante un formulario realizaron la extracción de datos de los estudios seleccionados, características como nombre del autor, año, país, diseño de estudio, muestra. Se resolvieron las discordancias y se consultaron con el tercer autor de la revisión.
- c) Evaluación del riesgo de sesgo: Los colaboradores independientes de la revisión realizaron de forma individual la evaluación del sesgo de los estudios transversales, casos y controles, y cohortes.

ASPECTOS ÉTICOS

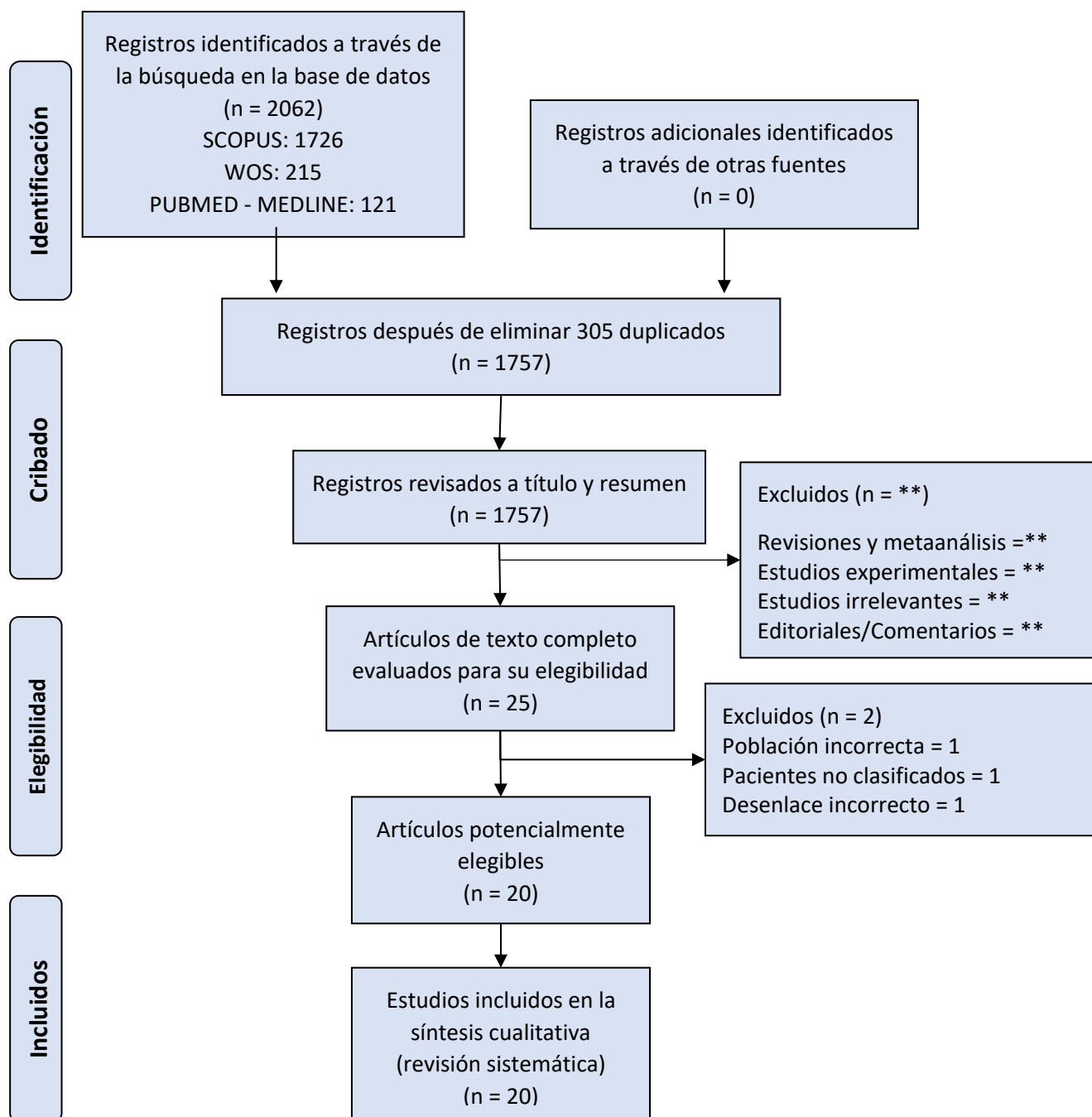
El presente proyecto de investigación respeta principios indicados en la Declaración de Helsinki, por ser una revisión sistemática no existe un grupo vulnerable, no se evaluará datos primarios de los pacientes debido que el análisis será realizado con datos extraídos de estudios antes publicados y de acceso libre. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

LIMITACIONES

Las limitaciones del presente estudio se basan en el sesgo, se debe reconocer que, entre los tipos de diseño de investigación, los estudios observacionales tienen una tasa de sesgo mayor que en algunas ocasiones no permiten demostrar la hipótesis del autor. Otra limitación es que la heterogeneidad estadística está presente en este estudio debido a los variados diseños de los estudios, diferencias en las poblaciones, distintas definiciones de hipotiroidismo, los diversos métodos utilizados para verificar el perfil de la hormona tiroidea. Además, la mayoría de los estudios incluidos utilizaron estudios por imágenes (ecografía abdominal) para detectar la esteatosis hepática, aunque está ampliamente disponible y es sencilla de realizar, tiene una precisión limitada para detectar esteatosis hepática en comparación con la biopsia hepática, que se considera el estándar de oro y está incluida solo en algunos estudios de esta revisión sistemática.

RESULTADOS

Gráfico 1. Diagrama de flujo según metodología PRISMA



En la búsqueda se identificaron 2062 registros, de los cuales 305 fueron excluidos por ser duplicados. De tal manera, 1757 registros fueron seleccionados para revisión por título y resumen. Finalmente, 25 artículos fueron evaluados a texto completo, de los cuales 20 fueron incluidos en esta revisión. **(Gráfico 1)**

Tabla 1. Características de los artículos incluidos

| Primer autor (Año) | País | Diseño del estudio | Período de inscripción | Población del estudio (es decir, población general o sujetos con eutiroidismo, EHNA) | Número de participantes | Diagnóstico de EHNA | Parámetros de la función tiroidea |
|-----------------------|--------------|--|------------------------|--|-------------------------|--|---|
| Aghakhani (2022) | Irán | Trasversal | 06.2020 – 06.2021 | Pacientes con obesidad severa que se sometieron a cirugía bariátrica en el Centro de Obesidad del Hospital Materno infantil de Shiraz. | 228 | Ecografía abdominal | Diagnóstico previo de hipotiroidismo que reciben reemplazo de T4 sintética. |
| Bano (2016) | Países Bajos | Cohorte retrospectiva | 1996 – 2006 | Todos los residentes de Ommoord de 55 años o más. | 9419 | Ecografía abdominal e índice de hígado graso | FSH, T4 libre, anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPOAbs) |
| Chung (2012) | Corea | Transversal | 10.2006 – 10.2009 | Pacientes con hipotiroidismo (tanto subclínico como manifiesto). | 2324 | Ecografía abdominal | TSH, T4 libre. |
| Correa-Morales (2014) | México | Estudio retrospectivo de casos y controles | 2012 | Casos: Pacientes con hipotiroidismo en todo su espectro (desde el hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo franco, con infra o sobre sustitución hormonal). Controles: Pacientes eutiroides o con sustitución hormonal adecuada. | 145 | Ecografía abdominal | Pruebas de función tiroidea (no específica) |
| Eshraghian (2013) | Irán | Transversal | 09.2011 – 09.2012 | Población adulta sana de Kavar, provincia de Fars, Irán. | 832 | Ecografía abdominal | TSH, T4 libre, T3 libre, TPOAb, TgAb |
| Grewall (2021) | India | Transversal | 10.2016 – 04.2018 | Pacientes con hipotiroidismo ya diagnosticado. | 200 | Ecografía abdominal, AST, ALT. | Pruebas de función tiroidea (no específica) |
| Kim D (2017) | Corea | Transversal | 2013 - 2017 | Sujetos elegibles de la cohorte Boramae EHNA desde enero de 2013 hasta enero de 2017 | 425 | Ecografía abdominal, biopsia | TSH, T4 libre |
| Kim D (2020) | USA | Transversal | 1988 – 1994 | Participantes adultos (20-74 años) que se sometieron a pruebas de laboratorio en un centro de examen móvil para la encuesta NHANES III. | 10144 | Ecografía abdominal | TSH, T4 total |
| Labenz (2021) | Alemania | Estudio retrospectivo de casos y controles | 01.2000 – 12.2015 | Pacientes adultos (≥18 años) con un diagnóstico inicial de EHNA atendidos por consulta de medicina general en Alemania registrados en el Analyzer database (IQVIA). | 114966 | Diagnóstico previo de EHNA | Diagnóstico previo de hipotiroidismo |

| | | | | | | | |
|------------------------|----------|---------------------------|-------------------|---|-------|---|---|
| Lee (2018) | Corea | Transversal | 2013 – 2015 | Participantes de la Sexta Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (KNAHNES VI 2013–2015), | 3321 | Índice de esteatosis hepática | TSH, T4 libre, TPOAb |
| Lee (2015) | Corea | Transversal | 01.2008 – 12.2012 | Sujetos adultos sin EHNA participan en un chequeo anual de salud en el Centro de Promoción de la Salud del Hospital Kangbuk Samsung. | 18544 | Ecografía abdominal | TSH, T4 libre |
| Liangpunsakul (2003) | USA | Casos y controles | 01.1995 – 31.2000 | Casos: Pacientes con EHNA bien documentada atendidos en las Clínicas de Hepatología del Hospital de la Universidad de Indiana desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 2000. Controles: Adultos de edad, sexo, raza y peso corporal parejos sin enfermedad hepática documentada atendidas en los centros de estudio durante el periodo de enrolamiento. | 616 | Biopsia hepática, ecografía abdominal, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. | Diagnóstico previo de hipotiroidismo que reciben reemplazo hormonal. |
| Loosen (2021) | Alemania | Cohorte retrospectiva | 01.2000 – 12.2015 | Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico inicial de EHNA atendidos en las prácticas generales en Alemania entre enero de 2000 y diciembre de 2015. | 81164 | Diagnóstico previo de EHNA | Diagnóstico previo de hipotiroidismo no especificado. |
| Ludwig (2015) | Alemania | Transversal | 2002 | Los residentes adultos fueron seleccionados al azar por el personal de la oficina de registro municipal de la lista de habitantes de Leutkirch, Alemania. | 1276 | Ecografía abdominal | TSH, T4 libre, T3 libre, TPOAb |
| Martínez Escudé (2020) | España | Transversal retrospectivo | 2009 – 2013 | Sujetos ≥ 45 años, asignados a diferentes centros de atención primaria de Cataluña e incluidos en la base de datos del SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de Investigación en Atención Primaria) con diagnóstico de HGNA confirmado y sin diagnóstico de hepatopatías crónicas y sin consumo de alcohol de riesgo. | 10116 | Ecografía abdominal | TSH, T4 libre. |
| Mazo (2011) | Brasil | Transversal | ND | Pacientes con diagnóstico EHNA que cumplieron los criterios para EHNA, seguidos en el Hospital de Clínicas | 103 | Biopsia hepática (EHNA Activity Score/NAS) | Diagnóstico previo de hipotiroidismo (> 1 año) que reciben reemplazo de T4 sintética. |

| | | | | | | | |
|-----------------|------------|--|-------------------|---|-----|------------------|---|
| | | | | de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Brasil. | | | |
| Mustafa (2019) | Bangladesh | Transversal | 07.2016 – 08.2017 | Pacientes que acuden a consulta externa del departamento de Hepatología de la Universidad de Medicina Bangabandhu Sheikh Mujib. | 50 | Biopsia hepática | TSH |
| Pagadala (2012) | USA | Estudio retrospectivo de casos y controles | 10.2006 – 06.2009 | Casos: Participantes adultos con EHNA en la consulta externa de hepatología. Controles: Sujetos adultos con la misma edad, sexo, raza e IMC, pero sin enfermedad hepática crónica atendidos por consultar externa de medicina general. | 676 | Biopsia hepática | TSH |
| Parikh (2015) | India | Casos y controles | 09.2011 – 09.2013 | Casos: Participantes ≥18 años atendidos por consulta ambulatoria de gastroenterología del Lokmanya Tilak Municipal Medical College and General Hospital. Controles: Pacientes ≥18 años sin enfermedad hepática crónica, ausencia de hallazgo ecográfico de hígado graso y pruebas hepáticas normales, que asistían por consulta ambulatoria. | 800 | Biopsia hepática | Diagnóstico previo de hipotiroidismo o recibir reemplazo de hormonas tiroideas. |
| Tahara (2020) | Japón | Transversal | 12.2006 – 12.2012 | Pacientes que visitaron el Tercer Departamento de Medicina Interna en el Hospital de la Universidad Médica de Nara, que se sometieron a medición de hormonas tiroideas. | 140 | Biopsia hepática | TSH, T4 libre |

Se incluyeron 20 estudios relacionados entre esteatosis hepática e hipotiroidismo, 13 estudios de tipo transversal, 5 estudios de casos y controles y 2 estudios de tipo cohorte. Se encontró que el número de pacientes entre los estudios varió entre 50 a 114966 pacientes. Los estudios fueron diversos en distintos países, el diagnóstico de esteatosis hepática fue realizada mediante ecografía abdominal o biopsia hepática, así mismo el diagnóstico de hipotiroidismo mediante TSH principalmente y hormonas tiroideas. **(Ver tabla 1)** con detalles individuales para cada estudio.

Los criterios de selección de los artículos fueron heterogéneos entre cada grupo, siendo predominantemente mayores de 18 años, así mismo los criterios para definir el diagnóstico fueron mediante laboratorio, así mismo los criterios de exclusión fueron diversos pero fueron definidos en general para pacientes con patologías que conllevan a enfermedad hepática crónica así mismo condiciones que pueden alterar la función del hígado, en cuanto a la definición de hipotiroidismo fue diversa basada en distintos puntos de cohorte, y enfocado en algunos estudios como hipotiroidismo manifiesto y/o hipotiroidismo subclínico.

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta desarrollada por el NIH para estudios de casos y controles.

| Primer autor (Año) | Sesgos | Observaciones |
|-----------------------|--------|--|
| Correa-Morales (2014) | Si | La pregunta de investigación no es definida claramente, no se incluye justificación de tamaño muestral, no se menciona como fue el proceso para seleccionar los casos y controles, no hubo cegamiento para el análisis e identificación de casos y controles, no se realizaron ajustes de las variables de confusión |
| Labenz (2021) | Si | Solo el grupo de controles fue aleatorio, durante el análisis no hubo cegamiento para identificar casos o controles |
| Liangpunsakul (2003) | Si | No se justifica el tamaño de muestra, los casos o controles no fueron seleccionados al azar, durante el análisis no hubo cegamiento para identificar casos o controles |
| Pagadala (2012) | Si | Los casos o controles no fueron seleccionados al azar, durante el análisis no hubo cegamiento para identificar casos o controles |
| Parikh (2015) | Si | Los casos o controles no fueron seleccionados al azar, durante el análisis no hubo cegamiento para identificar casos o controles |

Se incluyeron 5 estudios de casos y controles para esta revisión. Se encontraron sesgos en todos los artículos, de acuerdo con la valoración con herramientas del “National Health Institute”. Se evidenció con mayor frecuencia potenciales sesgos de selección en los casos, al no realizarse aleatorización **(Ver tabla 2)**.

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta desarrolladas por el NIH para estudios trasversales.

| Primer autor (Año) | Sesgos | Observaciones |
|-------------------------------|---------------|---|
| Aghakhani (2022) | Si | No especifica tasa de participación de personas |
| Chung (2012) | No | NA |
| Eshraghian (2013) | Si | No se justifica el tamaño de muestra, las exposiciones de interés no son adecuadamente definidas, no se ajustaron las variables de acuerdo con los objetivos del estudio. |
| Grewall (2021) | Si | No se incluye justificación de tamaño de muestra |
| Kim (2017) | No | NA |
| Kim (2020) | No | NA |
| Lee (2017) | No | NA |
| Lee (2015) | No | NA |
| Ludwig (2015) | No | NA |
| Martínez Escudé (2020) | No | NA |
| Mazo (2011) | Si | No se especifica tasa de participación, no se justifica tamaño muestral, no se ajustaron variables. |
| Mustafa (2019) | Si | No se justifica tamaño muestral |
| Tahara (2020) | No | NA |

Se seleccionaron 13 estudios de diseño transversal, en los cuales se encontraron 5 estudios con potenciales sesgos de tipo metodológico, relacionado con mayor frecuencia al tamaño muestral, relacionado con la tasa de participación **(Ver tabla 3)**.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta desarrollada por el NIH para estudios de cohortes.

| Primer autor (Año) | Sesgos | Observaciones |
|-----------------------|--------|---------------|
| Bano (2016) | No | NA |
| Loosen (2021) | No | NA |

Se seleccionaron 2 estudios de tipo cohorte, al ser evaluados mediante las herramientas del NIH, se evidenció que no hubo sesgos metodológicos evaluables, de acuerdo con esta herramienta (**Ver tabla 4**).

Tabla 5. Variables de resultado de los pacientes según clasificación de hipotiroidismo

| Primer autor (Año) | Desenlace | No. Pts | Hipotiroidismo | | | Eutiroideos |
|------------------------------|-----------|------------|----------------|---------|----------------|-------------|
| | | | Subclínico | Clínico | No clasificado | |
| Aghakhani (2022) | EHNA | 112 | NR | 14 | NR | 98 |
| | Control | 116 | NR | 24 | NR | 92 |
| Bano (2016) | EHNA | 1190 | 140 | 15 | NR | 1035 |
| | Control | 4010 | 359 | 22 | NR | 3629 |
| Chung (2012) | EHNA | 1156 | 654 | 49 | NR | 453 |
| | Control | 3491 | 1535 | 86 | NR | 1870 |
| Correa- Morales (2014) | EHNA | 127 | 4 | 82 | NR | 41 |
| | Control | 91 | 3 | 50 | NR | 38 |
| Eshraghian (2013) | EHNA | 127 | 9 | 7 | 16 | 111 |
| | Control | 705 | 43 | 35 | 78 | 627 |
| Grewall (2021) | EHNA | 91 | NR | NR | 63 | 28 |
| | Control | 109 | NR | NR | 37 | 72 |
| Kim D (2018) | EHNA | 180 | 34 | NR | 41 | 105 |
| | Control | 245 | 25 | NR | 43 | 177 |
| Kim D (2020) | EHNA | 3437 | 201 | NR | 576 | 2660 |
| | Control | 6707 | 247 | NR | 833 | 5627 |
| Labenz (2021) | EHNA | 56104 | NR | 2242 | NR | 53862 |
| | Control | 4518 | NR | 1954 | NR | 2564 |
| Lee (2018) | EHNA | 1181 | 49 | NR | NR | 1132 |
| | Control | 2271 | 79 | NR | NR | 2192 |
| Lee (2015) | EHNA | 2348 | 143 | 24 | 167 | 2181 |
| | Control | 16196 | 1160 | 165 | 1325 | 14871 |
| Liangpunsakul (2003) | EHNA | 174 | NR | 26 | NR | 148 |
| | Control | 442 | NR | 32 | NR | 410 |

| | | | | | | |
|------------------------------|---------|-------|----|----|------|-------|
| Loosen (2021) | EHNA | 40582 | NR | NR | 3246 | 37336 |
| | Control | 40582 | NR | NR | 2435 | 38147 |
| Ludwig (2015) | EHNA | 349 | 8 | 8 | 16 | 333 |
| | Control | 927 | 26 | 10 | 36 | 891 |
| Martínez Escudé (2020) | EHNA | 6790 | NR | NR | 624 | 6166 |
| | Control | 3326 | NR | NR | 299 | 3027 |
| Mazo (2011) | EHNA | 70 | NR | 11 | NR | 59 |
| | Control | 33 | NR | 5 | NR | 28 |
| Mustafa (2019) | EHNA | 28 | NR | NR | 18 | 10 |
| | Control | 22 | NR | NR | 7 | 15 |
| Pagadala (2012) | EHNA | 233 | NR | NR | 49 | 184 |
| | Control | 430 | NR | NR | 41 | 389 |
| Parikh (2015) | EHNA | 500 | 22 | 62 | NR | 416 |
| | Control | 300 | 4 | 0 | NR | 296 |
| Tahara (2020) | EHNA | 34 | 24 | NR | NR | 10 |
| | Control | 106 | 46 | NR | NR | 60 |

Abreviaturas: EHNA, esteatosis hepática no alcohólica; No. Pts, número de pacientes; NR, no reportado.

La clasificación de los pacientes respecto al perfil tiroideo se basó principalmente en rangos de referencia estándar para la práctica médica de cada país en el que se desarrollaron los estudios. En todos los estudios los pacientes con alteraciones de la función tiroidea se compararon con pacientes sanos o definidos como eutiroideos. Solo en 10 estudios los grupos de casos fueron clasificados por la presencia alteración de una o más hormonas tiroideas, sin que se indicaran como hipotiroidismo subclínico o manifiesto. En hipotiroidismo subclínico fue definido en 11 de los 20 estudios incluidos en la revisión, de manera similar se definió la categoría de hipotiroidismo clínico en 11 de los 20 estudios. Se encontró una amplia variación de pacientes entre serie de casos a estudios con gran población. En los 20 estudios incluidos el desenlace de evaluación fue esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y se comparó con pacientes sanos sin esteatosis hepática no alcohólica. **(Ver tabla 5)**

Tabla 6. Resultados cualitativos que comparan la presencia de hipotiroidismo subclínico y un control sano (eutiroides) para evaluar la relación con el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

| Primer autor (Año) | No Pts con H. subclínico/Total | EHNA |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | | OR (IC95%) |
| Chung (2012) | 2189/4512 | 1.53 (1.38 – 1.70) * |
| Eshraghian (2013) | 52/790 | 1.15 (0.62 – 2.14) |
| Correa-Morales (2014) | 7/86 | 1.10 (0.56 – 2.16) |
| Lee (2015) | 1303/18355 | 0.86 (0.73 – 1.01) |
| Ludwig (2015) | 34/1258 | 0.86 (0.47 – 1.60) |
| Parikh (2015) | 26/738 | 1.45 (1.22 – 1.73) * |
| Bano (2016) | 499/5163 | 1.26 (1.09 – 1.47) * |
| Kim D (2018) | 425/707 | 1.55 (1.19 – 2.02) * |
| Lee (2018) | 128/3452 | 1.12 (0.90 – 1.41) |
| Tahara (2020) | 70/140 | 2.40 (1.24 – 4.64) * |
| Kim D (2020) | 448/8735 | 1.40 (1.26 – 1.56) * |

Abreviaturas: EHNA, esteatosis hepática no alcohólica; No. Pts, número de pacientes.

En 11 estudios se evaluó la relación del hipotiroidismo subclínico y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), incluyendo un total de 43936 participantes, que fueron enrolados entre el 2012 al 2020. Solo en 6 estudios se encontró que el hipotiroidismo subclínico incremento el riesgo de desarrollar esteatosis hepática no alcohólica. Solo en dos estudios se identificó un odds menor a 1, aunque estas asociaciones no fueron significativas. **(Ver tabla 6)**

Tabla 7. Resultados cualitativos que comparan la presencia de hipotiroidismo clínico y un control sano (eutiroideo) para evaluar la relación con el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

| Primer autor (Año) | No Pts con H. clínico/Total | EHNA |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | | OR (IC95%) |
| Liangpunsakul (2003) | 58/616 | 0.41 (0.19 – 0.57) |
| Mazo (2011) | 16/103 | 1.01 (0.71 – 1.45) |
| Chung (2012) | 135/2458 | 1.86 (1.47 – 2.36) * |
| Eshraghian (2013) | 42/780 | 1.11 (0.55 – 2.23) |
| Correa-Morales (2014) | 132/211 | 1.20 (0.93 – 1.54) |
| Lee (2015) | 189/17241 | 0.99 (0.68 – 1.45) |
| Parikh (2015) | 62/774 | 1.71 (1.61 – 1.82) * |
| Ludwig (2015) | 18/1242 | 1.63 (0.97 – 2.76) |
| Bano (2016) | 37/4701 | 1.83 (1.23 – 2.71) * |
| Labenz (2021) | 4196/60622 | 0.56 (0.54 – 0.58) * |
| Aghakhani (2022) | 38/228 | 0.71 (0.46 – 1.11) |

Abreviaturas: EHNA, esteatosis hepática no alcohólica; No. Pts, número de pacientes.

En 11 estudios se evaluó la relación del hipotiroidismo clínico y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), incluyendo un total de 88976 participantes, que fueron enrolados entre el 2003 al 2022. Solo en 3 estudios se encontró que el hipotiroidismo subclínico incremento el riesgo de desarrollar esteatosis hepática no alcohólica. Solo en el estudio de Labenz, se calculó un odds significativo de 0.56 (0.54 – 0.58), que indica una relación inversa entre la presencia de hipotiroidismo y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica. **Ver detalles en tabla 7.**

Tabla 8. Resultados cualitativos que comparan la presencia de hipotiroidismo no clasificado y un control sano (eutiroides) para evaluar la relación con el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

| Primer autor (Año) | No Pts con Hipotiroidismo/Total | EHNA |
|------------------------|------------------------------------|--------------------|
| | | OR (IC95%) |
| Pagadala (2012) | 90/663 | 1.70 (1.36-2.12) * |
| Eshraghian (2013) | 94/832 | 1.13 (0.70-1.83) |
| Ludwig (2015) | 52/1276 | 1.13 (0.74-1.70) |
| Lee (2015) | 1492/18544 | 0.86 (0.75-1.01) |
| Kim D (2018) | 84/366 | 1.31 (1.00-1.71) |
| Mustafa (2019) | 25/50 | 1.80 (1.05-3.08) * |
| Loosen (2021) | 5681/81164 | 1.16 (1.13-1.18) * |
| Martínez Escudé (2020) | 923/10116 | 1.01 (0.96-1.06) |
| Kim D (2020) | 1409/9696 | 1.27 (1.19-1.37) * |
| Grewall (2021) | 100/200 | 2.25 (1.59-3.19) * |

Abreviaturas: EHNA, esteatosis hepática no alcohólica; No. Pts, número de pacientes.

En 10 estudios se evaluó la relación del hipotiroidismo no clasificado y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), incluyendo un total de 122907 participantes, que fueron enrolados entre el 2012 al 2021. Solo en 5 estudios se encontró que el hipotiroidismo en general incrementaba el riesgo de desarrollar esteatosis hepática no alcohólica. Solo en el estudio de Lee et al calculó un odds 0.86 (0.75-1.01), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo. Ver detalles en **tabla 8**.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática incluyó 20 artículos con 255489 participantes. Demostró los hallazgos principales: (1) Existe relación entre la presencia de hipotiroidismo y el incremento de desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).

Existen datos crecientes sobre una mayor prevalencia de disfunción tiroidea en forma de hipotiroidismo manifiesto o subclínico entre pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (13). Se ha informado que la prevalencia de hipotiroidismo oscila entre el 15.2% y el 36.3% entre los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. Varios estudios que utilizaron controles sanos mostraron una prevalencia significativamente mayor de hipotiroidismo en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en comparación con los controles (13). Varios estudios demostraron que el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente para esteatosis hepática no alcohólica. Esto indica que el hipotiroidismo puede resultar directamente en esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) independientemente de otros factores de riesgo metabólicos (13).

Liangpunsakul y Chalasani publicaron el primer estudio en 2003 un estudio de casos y controles en el que participaron alrededor de 600 sujetos que demostró una prevalencia significativamente mayor de hipotiroidismo en un grupo de esteatosis hepática no alcohólica en comparación con un grupo de control (14). Desde entonces, ha habido una serie de estudios que abordan esta posible asociación, pero la mayoría de ellos se realizaron a pequeña escala. Hay algunos estudios a gran escala que han demostrado resultados significativos. Chung et al (15) realizó un estudio poblacional en Corea que involucró a 4648 sujetos sanos y mostró que la prevalencia de EHNA se asoció de forma independiente con el hipotiroidismo y el grado de hipotiroidismo de manera dependiente de la dosis. Liu et al (16) realizó otro estudio de encuesta de salud en China que incluyó a casi 2600 participantes y mostró que T3 libre se asoció de forma independiente con esteatosis hepática no alcohólica, pero T4 libre solo se asoció significativamente con esteatosis hepática no alcohólica en un subgrupo de mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, también ha habido algunos ensayos grandes que no encontraron asociación. Lee et al (17) realizó un estudio en el que participaron casi 20 000 sujetos coreanos sanos y no encontró asociación entre esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) e hipotiroidismo en todos los subtipos (hipotiroidismo manifiesto y subclínico). Curiosamente, los estudios que demostraron

resultados significativos y no significativos incluyeron variables comparables en modelos multivariados que incluían edad, sexo, alcohol, tabaquismo y parámetros metabólicos, y ambos estaban compuestos de manera similar por poblaciones asiáticas y caucásicas. Sin embargo, existen variaciones en la definición de hipotiroidismo y la medición de las hormonas tiroideas.

Aunque el hipotiroidismo se asocia con componentes del síndrome metabólico (18) y la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico, y existen varios mecanismos plausibles que podrían explicar este posible vínculo. La leptina se considera una de las explicaciones de esta asociación porque se encuentra que está aumentada en pacientes con hipotiroidismo (19) y también se encuentra que es más alta en esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) ya que puede promover la resistencia a la insulina hepática y estar involucrada en la fibrogénesis hepática (20). El factor de crecimiento de fibroblastos-21, un miembro de la familia de factores de crecimiento de fibroblastos también podría desempeñar un papel en esta asociación, ya que se observaron niveles séricos aumentados de factor de crecimiento de fibroblastos-21 en pacientes con hipotiroidismo (21). Su nivel también se correlacionó con el contenido de triglicéridos intrahepáticos y se asoció con una mayor vulnerabilidad a los factores estresantes metabólicos que podrían acelerar la progresión de esteatosis hepática no alcohólica (22). Se necesitan más estudios a gran escala para aclarar esta asociación potencial y deben ajustarse a todos los posibles factores de confusión e incluir comparaciones entre diferentes etnias y género.

Los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica tienen perfiles de lípidos anormales, niveles elevados de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos (23). Las hormonas tiroideas inducen sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos a través del receptor de hormonas tiroideas β , que se expresa en el hígado (24). La activación del receptor de la hormona tiroidea da como resultado una reducción del peso corporal y la grasa, así como una disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que tiene lugar solo en los hepatocitos (25).

Cable et al (26) demostraron que la esteatosis hepática se reducirá después del tratamiento de modelos animales con agonistas del receptor de la hormona tiroidea dirigidos al hígado. Además, el hipotiroidismo y la TSH elevada dan como resultado una actividad disminuida de la lipoproteína lipasa hepática y causan niveles elevados de triglicéridos séricos.

Deben reconocerse varias limitaciones de este estudio. Primero, la heterogeneidad estadística está presente en este estudio. Esto podría explicarse por las diferencias en las poblaciones inscritas, las definiciones de hipotiroidismo, los métodos utilizados para verificar el perfil de la hormona tiroidea y los diseños de los estudios. En segundo lugar, la mayoría de los estudios incluidos utilizaron estudios por imágenes para detectar la esteatosis hepática. Aunque estas técnicas de imagen son ampliamente aceptadas como las herramientas diagnósticas de elección para la detección de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) porque están ampliamente disponibles y son fáciles de realizar, tienen una precisión limitada para detectar esteatosis leve en comparación con la biopsia hepática, que se considera el estándar de oro.

CONCLUSIONES

- Los resultados de los estudios actuales son contradictorios acerca de la asociación entre las anomalías de la tiroides y esteatosis hepática no alcohólica. Los resultados de algunos de los estudios revisados proponen el hipotiroidismo como un factor asociado para esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).
- El riesgo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), en pacientes con hipotiroidismo subclínico, varía entre 1.09 a 4.64. En pacientes con hipotiroidismo clínico varía entre 1.23 a 2.71 y en pacientes con hipotiroidismo no clasificado varía entre 1.05 a 3.19. Se identificó asociación entre hipotiroidismo (clínico, subclínico y no clasificado) y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica ($p < 0.05$) en 10/20 estudios incluidos.
- Los estudios en su mayor parte tuvieron sesgos a nivel metodológico por ser observacionales, principalmente basado en el tamaño muestral y selección de los participantes.
- Se incluyeron 20 estudios relacionados entre esteatosis hepática e hipotiroidismo, 13 estudios de tipo transversal, 5 estudios de casos y controles y 2 estudios de tipo cohorte. El periodo de inscripción se encontró entre el año 2003 y 2022, el número de pacientes entre los estudios varió entre 50 a 114966 pacientes y los métodos diagnósticos de EHNA fueron ecografía abdominal, biopsia hepática, transaminasas en suero mientras que los parámetros de función tiroidea se midieron con hormonas tiroideas y anticuerpos.

RECOMENDACIONES

- Los hallazgos de asociación entre el hipotiroidismo y esteatosis hepática no alcohólica, puede llevar a analizar los perfiles de hormonas tiroideas como parte de la evaluación clínica inicial en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).
- Dado que el hipotiroidismo es un factor de riesgo modificable y puede tratarse fácilmente con terapia de reemplazo tiroideo, el tema interesante para futuros estudios será evaluar si el tratamiento del hipotiroidismo en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) mejorará la progresión y el resultado de la enfermedad.
- Hasta ahora, algunos estudios no han podido demostrar una asociación entre el hipotiroidismo y la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Ninguno de los estudios actuales son ensayos de intervención y se deben realizar ensayos clínicos controlados con placebo para aclarar aún más el problema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes - PubMed [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707365/>
2. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clínica*. 16 de agosto de 2019;153(4):169-77.
3. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escobar JA, Fernandes CT, Cholankeril G, Loomba R, et al. Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. septiembre de 2020;115(9):1496-504.
4. Huang R-C, Beilin LJ, Ayonrinde O, Mori TA, Olynyk JK, Burrows S, et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatol Baltim Md*. octubre de 2013;58(4):1306-14.
5. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 9 de julio de 2019;322(2):153-60.
6. Correa-Morales A, Mancera-Sánchez J, Gutiérrez-Grobe Y, Uribe-Esquivel M, Chávez-Tapia NC, Ramos-Ostos MH, et al. El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico. *Med Int Mex*. 2014;30(6):660-6.
7. Chi H-C, Tsai C-Y, Tsai M-M, Yeh C-T, Lin K-H. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases. *J Biomed Sci*. 8 de marzo de 2019;26(1):24.
8. Lee J, Ha J, Jo K, Lim DJ, Lee JM, Chang SA, et al. Asociación específica de hombres entre el hipotiroidismo subclínico y el riesgo de hígado graso no alcohólico enfermedad estimada por índice de esteatosis hepática: Salud Nacional de Corea y Encuesta de examen nutricional de 2013 a 2015. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 15145
9. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, Costea CF, Ciocoiu M, Hurjui LL, et al. Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 18 de agosto de 2020;21(16).
10. Van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LNJ, Amini M, Schreuder TCMA, Faber KN, Blokzijl H, et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism*. febrero de 2017;67:62-71.
11. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 1 de julio de 2012;57(1):150-6.
12. Thyroid Function Tests in Overweight and Obese Children. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:381014.
13. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(25):8102-9.
14. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(4):340-3.

15. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):150-6.
16. Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q, et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocrine research*. 2015;40(4):188-93.
17. Lee KW, Bang KB, Rhee EJ, Kwon HJ, Lee MY, Cho YK. Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: A 4-year retrospective cohort study. *Clinical and molecular hepatology*. 2015;21(4):372.
18. Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(7):488-92.
19. Leonhardt U, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology*. 1998;157(1):75-80.
20. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(1):30-43.
21. Lee Y, Park YJ, Ahn HY, Lim JA, Park KU, Choi SH, et al. Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile. *Endocrine journal*. 2013;60(8):977-83.
22. Rusli F, Deelen J, Andriyani E, Boekschoten M, Lute C, Van Den Akker E. Fibroblast growth factor 21 reflects liver fat accumulation and dysregulation of signalling pathways in the liver of C57BL/6J mice. *Sci. Rep.* 6: 30484. 2016.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in lipid research*. 2009;48(1):1-26.
24. Hulbert A. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biological Reviews*. 2000;75(4):519-631.
25. Erion MD, Cable EE, Ito BR, Jiang H, Fujitaki JM, Finn PD, et al. Targeting thyroid hormone receptor- β agonists to the liver reduces cholesterol and triglycerides and improves the therapeutic index. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(39):15490-5.
26. Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou J, Ito BR, van Poelje PD, et al. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. *Hepatology*. 2009;49(2):407-17.

ANEXOS

Anexo 1. Estrategia Primaria de Búsqueda

Estrategia Primaria de Búsqueda en Pubmed-Medline

| ELEMENTOS DE BÚSQUEDA | TÉRMINOS COMUNES | TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES | # |
|---|------------------------------|---|----|
| Exposición | Pacientes con hipotiroidismo | "Hypothyroidism"[Mesh] OR "Hypothyroidism*" OR "Primary Hypothyroidism*" OR "Hypothyroidism, Primary" OR "Thyroid-Stimulating Hormone Deficienc*" OR "Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone" OR "Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating" OR "TSH Deficienc*" OR "Deficiency, TSH" OR "Secondary Hypothyroidism*" OR "Hypothyroidism, Secondary" OR "Central Hypothyroidism*" OR "Hypothyroidism, Central" | #1 |
| Desenlace | Esteatosis hepática | "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR "Non alcoholic Fatty Liver Disease" OR "NAFLD" OR "Nonalcoholic Fatty Liver Disease" OR "Fatty Liver, Nonalcoholic" OR "Liver, Nonalcoholic Fatty" OR "Nonalcoholic Fatty Liver" OR "Nonalcoholic Fatty Livers" OR "Nonalcoholic Steatohepatitis" OR "Steatohepatitis, Nonalcoholic" | #2 |
| Integración de población, exposición, desenlace | | #1 AND #2 | #3 |

Estrategia Primaria de Búsqueda en SCOPUS

| ELEMENTOS DE BÚSQUEDA | TÉRMINOS COMUNES | TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES | # |
|-----------------------|------------------------------|---|----|
| Exposición | Pacientes con hipotiroidismo | "Hypothyroidism*" OR "Primary Hypothyroidism*" OR "Hypothyroidism, Primary" OR "Thyroid-Stimulating Hormone Deficienc*" OR "Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone" OR "Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating" OR "TSH Deficienc*" OR "Deficiency, TSH" OR "Secondary Hypothyroidism*" OR "Hypothyroidism, Secondary" OR | #1 |

| | | | |
|--|---------------------|---|----|
| | | “Central Hypothyroidism*” OR “Hypothyroidism, Central” | |
| Desenlace | Esteatosis hepática | “Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “NAFLD” OR “Nonalcoholic Fatty Liver Disease” OR “Fatty Liver, Nonalcoholic” OR “Fatty Livers, Nonalcoholic” OR “Liver, Nonalcoholic Fatty” OR “Livers, Nonalcoholic Fatty” OR “Nonalcoholic Fatty Liver” OR “Nonalcoholic Fatty Livers” OR “Nonalcoholic Steatohepatitis” OR “Nonalcoholic Steatohepatitides” OR “Steatohepatitides, Nonalcoholic” OR “Steatohepatitis, Nonalcoholic” | #2 |
| Integración de población, exposición, desenlace | | #1 AND #2 | #3 |

Estrategia Primaria de Búsqueda en WEB OF SCIENCE

| ELEMENTOS DE BÚSQUEDA | TÉRMINOS COMUNES | TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES | # |
|-----------------------|------------------------------|---|----|
| Exposición | Pacientes con hipotiroidismo | TS=(“Hypothyroidism*” OR “Primary Hypothyroidism*” OR “Hypothyroidism, Primary” OR “Thyroid- Stimulating Hormone Deficienc*” OR “Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone” OR “Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating” OR “TSH Deficienc*” OR “Deficiency, TSH” OR “Secondary Hypothyroidism*” OR “Hypothyroidism, Secondary” OR “Central Hypothyroidism*” OR “Hypothyroidism, Central”) | #1 |
| Desenlace | Esteatosis hepática | TS=(“Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “NAFLD” OR “Nonalcoholic Fatty Liver Disease” OR “Fatty Liver, Nonalcoholic” OR “Fatty Livers, Nonalcoholic” OR “Liver, Nonalcoholic Fatty” OR “Livers, Nonalcoholic Fatty” OR “Nonalcoholic Fatty Liver” OR “Nonalcoholic Fatty Livers” OR “Nonalcoholic Steatohepatitis” OR “Nonalcoholic Steatohepatitides” OR “Steatohepatitides, Nonalcoholic” OR “Steatohepatitis, Nonalcoholic”) | #2 |

Anexo 2. Variables de resultado de los pacientes según valores bioquímicos.

| Primer autor (Año) | Grupos | No. Pts | TSH (mIU/l) | T3 libre (pmol/l) | T4 libre (pmol/l) | T3 total (nmol/l) | T4 total (nmol/l) |
|-----------------------|---------|---------|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Aghakhani (2022) | EHNA | 112 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 116 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Bano (2016) | EHNA | 1190 | 4.62 ± 7.40 | NR | 1.22 ± 0.25 | ND | ND |
| | Control | 4010 | 4.22 ± 5.77 | NR | 1.23 ± 0.21 | ND | ND |
| Chung (2012) | EHNA | 1156 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 3491 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Correa-Morales (2014) | EHNA | 2324 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 453 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Eshraghian (2013) | EHNA | 127 | 2.02 ± 1.35 | 3.80 ± 0.37 | 15.84 ± 2.76 | NR | NR |
| | Control | 705 | 2.29 ± 1.47 | 4.09 ± 1.64 | 16.51 ± 5.63 | NR | NR |
| Grewall (2021) | EHNA | 91 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 109 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Kim D (2017) | EHNA | 180 | 3.33 ± 4.50 | NR | 1.29 ± 0.16 | NR | NR |
| | Control | 245 | 2.84 ± 3.99 | NR | 1.30 ± 0.16 | NR | NR |
| Kim D (2020) | EHNA | 3437 | 2.01 ± 1.60 | NR | 8.67 ± 0.23 | NR | NR |
| | Control | 6707 | 1.80 ± 1.32 | NR | 8.70 ± 0.19 | NR | NR |
| Labenz (2021) | EHNA | 57483 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 57483 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Lee (2018) | EHNA | 1181 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 2271 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Lee (2015) | EHNA | 2,348 | 2.3 ± 4.3 | ND | 16.47 ± 2.06 | NR | NR |
| | Control | 16,196 | 2.3 ± 2.6 | ND | 16.21 ± 1.93 | NR | NR |
| Liangpunsakul (2003) | EHNA | 174 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 442 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Loosen (2021) | EHNA | 40582 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 40582 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Ludwig (2015) | EHNA | 349 | 1.8 ± 1.4 | NR | NR | 1.6 ± 0.3 | 83.2 ± 15.6 |
| | Control | 927 | 1.8 ± 3.5 | NR | NR | 1.6 ± 0.3 | 92.0 ± 17.4 |
| Martínez (2020) | EHNA | 6790 | 2.3 ± 1.9 | NR | 1.10 ± 0.17 | NR | NR |
| | Control | 3326 | 2.2 ± 1.9 | NR | 1.11 ± 0.16 | NR | NR |
| Mazo (2011) | EHNA | 70 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 33 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Mustafa (2019) | EHNA | 28 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 22 | NR | NR | NR | NR | NR |
| Pagadala (2012) | EHNA | 233 | 2.27 ± 1.34 | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 430 | 1.81 ± 1.12 | NR | NR | NR | NR |
| Parikh (2015) | EHNA | 500 | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Control | 300 | NR | NR | NR | NR | NR |

| | | | | | | | |
|------------------|---------|-----|-------------|----|-------------|----|----|
| Tahara (2020) | EHNA | 34 | 4.90 ± 2.57 | NR | 1.18 ± 0.18 | NR | NR |
| | Control | 106 | 3.86 ± 2.49 | NR | 1.20 ± 0.18 | NR | NR |

Abreviaturas:

EHNA, esteatosis hepática no alcohólica; NR, no reportado; No. Pts, número de pacientes.; T3, triyodotironina; T4, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Datos expresados como media ± DS.

Anexo 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios que forman parte de la revisión sistemática.

| Primer autor (Año) | Grupo | No. Pts | Edad (años) | Hombres n (%) | IMC (kg/m ²) | Glucosa ayunas (mg/dl) | AST (IU/l) | ALT (IU/l) |
|-----------------------|---------|---------|---------------|---------------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| Aghakhani (2022) | EHNA | 112 | 37.31 ± 12.16 | 23 (20.5) | 44.51 ± 5.44 | 101.61 ± 30.21 | 26.32 ± 12.75 | 33.97 ± 23.04 |
| | Control | 116 | 36.76 ± 10.55 | 18 (15.5) | 42.22 ± 5.87 | 100.59 ± 26.30 | 21.10 ± 10.81 | 25.40 ± 15.00 |
| Bano (2016) | EHNA | 1190 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 4010 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Chung (2012) | EHNA | 1156 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 3491 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Correa-Morales (2014) | EHNA | 127 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 91 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Eshraghian (2013) | EHNA | 127 | 48.20 ± 12.82 | ND | 29.30 ± 5.44 | 98.77 ± 24.74 | 22.64 ± 13.18 | 23.41 ± 14.69 |
| | Control | 705 | 36.97 ± 18.76 | ND | 23.5 ± 5.37 | 100.66 ± 29.95 | 20.35 ± 12.03 | 17.06 ± 10.86 |
| Grewall (2021) | EHNA | 91 | 44.53 ± 13.53 | ND | 27.36 ± 5.27 | 106.45 ± 47.89 | 76.12 ± 93.07 | 71.14 ± 95.51 |
| | Control | 109 | 45.37 ± 13.72 | ND | 26.21 ± 5.30 | 108.69 ± 50.31 | 73.37 ± 115.75 | 69.26 ± 109.81 |
| Kim D (2018) | EHNA | 180 | 52.69 ± 15.41 | 142 (78.9) | 27.67 ± 3.69 | 117.25 ± 37.03 | 47.43 ± 32.81 | 61.25 ± 53.26 |
| | Control | 245 | 52.54 ± 15.27 | 80 (32.6) | 27.52 ± 3.63 | 116.68 ± 35.73 | 46.46 ± 32.55 | 59.92 ± 52.94 |
| Kim D (2020) | EHNA | 3437 | 42.49 ± 3.08 | ND | 26.66 ± 0.54 | 97.75 ± 1.31 | 20.82 ± 0.54 | 17.45 ± 0.62 |
| | Control | 6707 | 42.06 ± 2.66 | ND | 26.58 ± 0.48 | 97.61 ± 1.13 | 20.76 ± 0.47 | 17.41 ± 0.57 |
| Labenz (2021) | EHNA | 57483 | 60.3 ± 14.1 | 30064 (52.3) | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 57483 | 60.3 ± 14.1 | 30064 (52.3) | ND | ND | ND | ND |
| Lee (2018) | EHNA | 1181 | 44.50 ± 1.21 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 2271 | 44.46 ± 1.12 | ND | ND | ND | ND | ND |
| Lee (2015) | EHNA | 2,348 | 39.2 ± 5.9 | 1,701 (72.44) | 24.2 ± 2.4 | 96.3 ± 10.9 | 22.2 ± 9.6 | 23.3 ± 12.9 |
| | Control | 16,196 | 37.8 ± 5.7 | 8,177 (50.49) | 22.3 ± 2.5 | 93.5 ± 9.8 | 21.2 ± 7.9 | 18.7 ± 10.4 |

| | | | | | | | | |
|-------------------------|---------|-------|---------------|--------------|---------------|--------------|----------------|----------------|
| Liangpunsakul (2003) | EHNA | 174 | 49 ± 13 | 71 (41%) | 104 ± 30 | ND | 65 ± 35 | 75 ± 40 |
| | Control | 442 | 49 ± 13.5 | 181 (41%) | 100 ± 24 | ND | 24 ± 10 | 25 ± 10 |
| Loosen (2021) | EHNA | 40582 | 59.7 ± 14.1 | 24512 (60.4) | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 40582 | 59.7 ± 14.1 | 24512 (60.4) | ND | ND | ND | ND |
| Ludwig (2015) | EHNA | 349 | 47.7 ± 11.5 | 247 (70.8) | 29.7 ± 4.7 | ND | 11.2 ± 5.1 | 20.9 ± 10.3 |
| | Control | 927 | 38.0 ± 12.1 | 427 (46.1) | 24.0 ± 3.7 | ND | 9.0 ± 2.6 | 13.5 ± 5.8 |
| Martínez (2020) | EHNA | 6790 | 60 ± 10 | 2648 (39) | 31,8 (5,2) | 113 (36) | 30 (21) | 34 (31) |
| | Control | 3326 | 61 ± 10 | 1031 (31) | 29,8 (5,6) | 102 (30) | 21 (9) | 19 (12) |
| Mazo (2011) | EHNA | 70 | 56.0 ± 1.0 | ND | 31.7 ± 5.2 | 127.2 ± 50.9 | 44.3 ± 38.8 | 60.0 ± 41.9 |
| | Control | 33 | 50.0 ± 2.0 | ND | 30.0 ± 5.4 | 118.5 ± 59.8 | 35.6 ± 28.3 | 49.6 ± 45.2 |
| Mustafa (2019) | EHNA | 28 | 38.25 ± 8.17 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | Control | 22 | 38.81 ± 8.78 | ND | ND | ND | ND | ND |
| Pagadala (2012) | EHNA | 233 | 50.4 ± 11.1 | 102 (43.8) | 35.7 ± 8.6 | ND | 44.66 ± 28.35 | 54.32 ± 41.77 |
| | Control | 430 | 51.0 ± 14.1 | 187 (43.5) | 34.7 ± 8.1 | ND | 21.00 ± 5.95 | 19.00 ± 7.44 |
| Parikh (2015) | EHNA | 500 | 44.3 ± 3.2 | 179 (35.8) | 29.15±0.56 | ND | 22.37 ± 10.91 | 26.38 ± 13.56 |
| | Control | 300 | 41.6 ± 3.89 | 102 (34.0) | 27.14±0.54 | ND | ND | ND |
| Tahara (2020) | EHNA | 34 | 68.86 ± 7.77* | ND | 23.78 ± 3.38* | ND | 40.04 ± 75.41* | 40.00 ± 97.85* |
| | Control | 106 | 68.65 ± 7.63* | ND | 23.94 ± 3.53* | ND | 35.17 ± 60.77* | 34.92 ± 78.72* |

Abbreviations:

EHNA / NASH, nonalcoholic steatohepatitis; BMI, body mass index; FGP, fasting plasma glucose; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine aminotransferase; ND, not available.

Data are expressed as mean ± SD or number (percentage).

Anexo 4. Criterios de inclusión y exclusión del estudio y definición de la función tiroidea.

| Primer autor (Año) | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Definición de función tiroidea |
|-----------------------|--|---|---|
| Aghakhani (2022) | Edad > 18 años e IMC > 40kg/m ² o IMC > 35 kg/m ² con una o más comorbilidades atribuibles a la obesidad. | <ol style="list-style-type: none"> Consumo de alcohol ≥ 20 g por día para mujeres y ≥ 30 g por día para hombres. Menopausia Lactancia Ingesta de fármacos hepatotóxicos Infección crónica por el virus de la hepatitis B o C y otras enfermedades hepáticas. | Se consideraron "hipotiroideos" los pacientes con un diagnóstico previo de hipotiroidismo que actualmente reciben un reemplazo de T4 sintética. |
| Bano (2016) | Los participantes de las cohortes de estudio RSI visita 3 (RSI-3), RSII visita 1 (RSII-1) y RSIII visita 1 (RSIII-1) eran elegibles para el estudio si tenían mediciones de la función tiroidea y datos disponibles sobre EHNA diagnosticada por ultrasonido. en el seguimiento o el índice de hígado graso (FLI) al inicio del estudio. | <ol style="list-style-type: none"> Usuarios de medicamentos que alteran la función tiroidea. Participantes con cirugía tiroidea previa. Pacientes con esteatosis secundaria a otras causas infecciosas o asociado a alcohol. | <ol style="list-style-type: none"> Eutiroidismo: TSH 0.4~4.0 mIU/L, T4 libre 0.85~1.95 ng/dL. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4.0 mIU/L, T4 libre 0.85~1.95 ng/dL. Hipotiroidismo clínico: TSH > 4.0 mIU/L, T4 libre < 0.85 ng/dL. |
| Chung (2012) | 1. Pacientes visitaron el Hospital de la Universidad Nacional de Seúl, Corea del Sur, para un chequeo de rutina entre octubre del 2006 a octubre del 2009. | <ol style="list-style-type: none"> Consumo de medicamentos, como hormona tiroidea o fármacos antitiroideos. Ingesta excesiva de alcohol (>20 g/día). Sujetos con enfermedad hepática subyacente. Diabetes tipo 1. | <ol style="list-style-type: none"> Eutiroidismo: TSH 0.4~4.1 mUI/L, T4 0.7~1.8 ng/dL. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4.1 mUI/L, T4 0.7~1.8 ng/dL. Hipotiroidismo clínico: T4 libre < 0.7 ng/dl. |
| Correa-Morales (2014) | <ol style="list-style-type: none"> Pacientes mayores de 18 años, de uno y otro sexo. Que tuvieran un consumo de alcohol menor de 20 g al día en mujeres y de 30 g al día en hombres para establecer el criterio de origen no alcohólico. | <ol style="list-style-type: none"> Pacientes que tuvieran consumo de medicamentos esteatogénicos (metotrexato, esteroides, amiodarona, ácido valproico). Evidencia de enfermedad crónica de origen viral o colestásica. | No especifica criterios para clasificación de pacientes. |
| Eshraghian (2013) | <ol style="list-style-type: none"> Población adulta sana de Kavar, provincia de Fars, Irán, entre septiembre de 2011 y septiembre de 2012. Se utilizó un muestreo aleatorio agrupado para seleccionar la población del estudio. | <ol style="list-style-type: none"> Cirrosis hepática. Enfermedad hepática subyacente como hepatitis autoinmune o inducida por virus. Cánceres hepatobiliares. Consumo de alcohol >20g/día. Individuos que reciben medicamentos antitiroideos. | <ol style="list-style-type: none"> Eutiroidismo: TSH 0.2~5.2 mIU/L, T4 libre 11.5~23 pmol/L. Hipotiroidismo subclínico: TSH >5.2 mIU/L, T4 libre 11.5~23 pmol/L. Hipotiroidismo clínico: TSH >5.2 mIU/L, T4 libre <11.5 pmol/L. Hipertiroidismo: TSH <0.2 mIU/L, T4 libre >23 pmol/L. Hipertiroidismo subclínico: TSH <0.2 mIU/L, T4 libre 11.5~23 pmol/L. |

| | | | |
|-------------------|--|--|--|
| Grewall (2021) | 1. Pacientes diagnosticados con hipotiroidismo > 18 años y con consumo de alcohol < 20 g/día. | 1. Pacientes con antecedentes de cualquier enfermedad hepática, diabetes mellitus, hepatitis B/C crónica o carcinoma hepatocelular. 2. Pacientes que toman medicamentos conocidas por inducir hígado graso (como metotrexato, estrógenos, amiodarona, tamoxifeno, corticoides, tetraciclinas). | Se consideraron "hipotiroideos" los pacientes con un diagnóstico previo de hipotiroidismo. |
| Kim D (2017) | 1. ≥ 18 años 2. Hígado graso diagnosticado por ultrasonografía (aumento de la ecogenicidad del hígado/riñón y atenuación posterior) 3. Niveles de alanina aminotransferasa (ALT) altos e inexplicables por encima del rango de referencia en los últimos seis meses. | 1. Sujetos que declararon un consumo significativo de alcohol (> 30 g/día para los hombres y > 20 g/día para las mujeres). 2. Infección por el virus de la hepatitis B o la hepatitis C, que se supiera que tenían una enfermedad hepática crónica preexistente (por ejemplo, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o enfermedad hepática inducida por fármacos), y/o que se les hubiera diagnosticado una neoplasia en el último año. 3. Usuarios de medicación tiroidea y que presentaban hipotiroidismo o hipertiroidismo manifiestos | 1. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4.5 mIU/L, T4 libre 0.7~1.8 ng/dL. 2. Función tiroidea baja-normal: TSH 2.5~4.5 mIU/L, T4 libre 0.7~1.8 ng/dL. 3. Eutiroides: TSH 0.4~2.5 mIU/L, T4 libre 0.7~1.8 ng/dL. |
| Kim D (2020) | 1. Participantes adultos (20-74 años) que se sometieron a pruebas de laboratorio en un centro de examen móvil para la encuesta NHANES III. | 1. Participantes con un consumo significativo de alcohol (>21 bebidas/semana en hombres y >14 bebidas/semana en mujeres), hepatitis viral (anticuerpo de hepatitis C positivo en suero y/o antígeno de superficie de hepatitis B positivo en suero), sobrecarga de hierro (saturación de transferencia >50%) y mujeres embarazadas. 2. Participantes que carecían de datos sobre ecografía hepática, aminotransferasa sérica, índice de masa corporal, prueba de función tiroidea y mortalidad. 3. Participantes con medicación tiroidea prescrita, como hormonas tiroideas o fármacos antitiroideos, con antecedentes de enfermedad tiroidea y/o con hipotiroidismo o hipertiroidismo manifiesto. | 1. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4.5 mIU/L, T4 libre 0.7~1.8 ng/dL. 2. Función tiroidea baja-normal: TSH 2.5~4.5 mIU/L, T4 libre 0.7~1.8 ng/dL. 3. Eutiroides: TSH 0.4~2.5 mIU/L, T4 libre 0.7~1.8 ng/dL. |
| Labenz (2021) | 1. Pacientes adultos (≥18 años) con un diagnóstico inicial de EHNA (ICD-10: K75.8, K76.0) atendidos por | ND | Clasificación según codificación del CIE-10 para hipotiroidismos (ICD-10: E03), hipertiroidismo (ICD-10: E04) y tiroiditis autoinmune (ICD-10: E06.3). |

| | | | |
|----------------------|--|---|---|
| | <p>consulta de medicina general en Alemania entre enero de 2000 y diciembre de 2015.</p> <p>2. Tiempo de observación de al menos 12 meses antes de la fecha índice.</p> <p>3. Se emparejo los casos y controles por edad, sexo, índice año, médico, diagnóstico de diabetes y obesidad.</p> <p>4. Pacientes sin EHNA con fecha índice considerada como una visita seleccionada al azar entre enero 2000 y diciembre de 2015.</p> | | |
| Lee (2018) | <p>1. Participantes del KNHANES VI (2013–2015) mayores de 18 años.</p> <p>2. Participantes con datos disponibles de función tiroidea.</p> | <p>1. Consumo excesivo de alcohol, definido como ≥ 210 g de alcohol/semana para hombres y ≥ 140 g de alcohol/semana para mujeres.</p> <p>2. Antecedentes de hepatitis viral, marcadores serológicos positivos para hepatitis B y hepatitis C o enfermedad hepática crónica como cirrosis hepática.</p> <p>3. Nivel anormal de T4 libre ($<0,82$ ng/mL o $>1,76$ ng/mL) o antecedentes de tratamiento por enfermedad tiroidea.</p> | <p>1. Eutiroidismo: TSH 0.62–6.68 mIU/L, T4 libre 0.82–1.76 ng/mL.</p> <p>2. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 6.68 mIU/L, T4 libre 0.82–1.76 ng/mL.</p> |
| Lee (2015) | <p>1. Sujetos adultos sin EHNA participan en el chequeo anual de salud en el Centro de Promoción de la Salud del Hospital Kangbuk Samsung desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012.</p> | <p>1. Hígado graso en el hallazgo ecográfico inicial.</p> <p>2. Consumo de alcohol superior a 20 g/día.</p> <p>3. Marcador serológico positivo para el virus de la hepatitis B o C.</p> <p>4. Sujetos no clasificados según el estado funcional del tiroides.</p> | <p>1. Eutiroidismo: TSH 0.27~4.2 mIU/L, FT4 0.97~1.68 ng/dL.</p> <p>2. Hipotiroidismo subclínico: TSH >4.2 m IU/L, FT4 0.97~1.68 ng/dL.</p> <p>3. Hipotiroidismo clínico: TSH >4.2 m IU/L, FT4 <0.97 ng/dL.</p> |
| Liangpunsakul (2003) | <p>1. Se incluyeron como casos pacientes con EHNA bien documentada.</p> <p>2. Los controles se aparearon por edad, sexo, raza y peso, en una razón de 1 a 3 controles por cada caso.</p> <p>3. Se incluyó como controles participantes con bioquímicas hepáticas normal (AST ≤ 35 UI/L, ALT ≤ 35 UI/L, fosfatasa alcalina ≤ 125 UI/L y bilirrubina ≤ 1 mg/dl) y no haber tenido nunca un diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad hepática aguda o crónica o carcinoma hepatocelular.</p> | <p>1. Pacientes con un abuso significativo de alcohol (14 bebidas estándar a la semana)</p> <p>2. Uso previo de medicamentos esteatogénicos (por ejemplo, esteroides sistémicos o amiodarona o metotrexato).</p> <p>3. Evidencia de enfermedad hepática viral crónica, enfermedad hepática colestásica crónica, anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso positivos, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-1 antitripsina.</p> | <p>Diagnóstico previo de hipotiroidismo que reciben reemplazo hormonal.</p> |
| Loosen (2021) | <p>1. Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico inicial de EHNA atendidos en las prácticas generales en Alemania.</p> | <p>1. Pacientes con trastornos de la glándula tiroides antes de la fecha de reclutamiento.</p> | <p>Se consideraron "hipotiroides" los pacientes con un diagnóstico previo de hipotiroidismo no especificado.</p> |

| | | | |
|------------------------|--|---|--|
| | <p>2. Seguimiento de al menos 12 meses antes de la fecha de reclutamiento.</p> <p>3. Pacientes con EHNA se emparejaron con pacientes sin EHNA por edad, sexo, médico, diagnóstico de diabetes y obesidad</p> | | |
| Ludwig (2015) | <p>1. Los residentes adultos fueron seleccionados al azar por el personal de la oficina de registro municipal a partir del padrón de habitantes de Leutkirch, Alemania, en 2002.</p> <p>2. Se conocía su dirección.</p> <p>3. Brindar el consentimiento informado.</p> | <p>1. Edad < 18 años.</p> <p>2. Presencia de infección por hepatitis B o C.</p> <p>3. Presencia de hemocromatosis.</p> <p>4. Ingesta de yodona, agentes antitiroideos u hormonas tiroideas.</p> <p>5. Consumo excesivo de alcohol (hombres 40 g/día, mujeres 20 g/día).</p> <p>6. Valores ausentes.</p> | <p>1. Hipotiroidismo subclínico: TSH \geq34 IU/mL, TT4: 12.8~20.4 pmol/l, TT3: 3.92~6.74 pmol/l.</p> <p>2. Hipotiroidismo clínico: TSH \geq34 IU/mL, TT4 <12.8 pmol/L.</p> |
| Martínez Escudé (2020) | <p>1. Sujetos sin diagnóstico de HGNA ni otras patologías hepáticas crónicas ni bebedores de riesgo, apareados al azar por edad (\pm5 años), sexo y equipo de atención primaria.</p> | <p>1. Consumo de alcohol de riesgo (\geq 21 unidades de bebida estándar [UBE]/semana en hombres y \geq 14 UBE/semana en mujeres).</p> <p>2. Diagnóstico de hepatopatías crónicas.</p> <p>3. Individuos con datos de laboratorio incompletos.</p> <p>4. Individuos con diagnóstico de hipertiroidismo, y otros trastornos tiroideos.</p> | <p>1. Eutiroidismo: TSH 0.35~4.94 UI/ml, T4 libre 0.7~1.48 UI/ml.</p> <p>2. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4.94 UI/ml, T4 libre 0.7~1.48 UI/ml.</p> <p>3. Hipotiroidismo clínico: TSH > 4.94 UI/ml, T4 libre < 0.7 UI/ml.</p> |
| Mazo (2011) | <p>1. Pacientes masculinos y femeninos de 18 a 75 años con diagnóstico histológico de EHNA.</p> | <p>1. Cualquier otra enfermedad hepática o biliar aguda o crónica.</p> <p>2. Abuso de sustancias, especialmente ingesta de alcohol > 100 g/semana.</p> <p>3. Uso previo de medicamentos esteatogénicos (corticoides, metotrexato, amiodarona o tamoxifeno) o negativa a participar en la investigación.</p> | <p>1. Hipotiroidismo clínico: Diagnóstico previo > 1 año, que reciben reemplazo de T4 sintética.</p> |
| Mustafa (2019) | <p>1. Pacientes que acuden a consulta externa del departamento de Hepatología y que brinden su consentimiento informado.</p> | <p>1. Ingesta significativa de alcohol (> 30 g/día para hombres y > 20 g/día en mujeres).</p> <p>2. Antecedentes de consumo de medicamentos que pueden causar hígado graso (es decir, tamoxifeno, valproato, amiodarona, metotrexato), embarazo, cirrosis hepática descompensada y condiciones comórbidas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, etc).</p> | <p>1. Hipotiroidismo no clasificado: Elevación de TSH (no indica puntos de cohorte).</p> |
| Pagadala (2012) | <p>1. Casos: pacientes adultos con EHNA en la clínica ambulatoria de hepatología de la Cleveland Clinic Foundation.</p> | <p>1. Consumo significativo de alcohol (>14 bebidas a la semana en los hombres o 7 bebidas a la semana en las mujeres).</p> | <p>Se definió que los sujetos tenían "hipotiroidismo" si tenían un diagnóstico clínico de hipotiroidismo y estaban en terapia de reemplazo de la tiroides.</p> |

| | | | |
|---------------|--|--|--|
| | 2. Controles: sujetos adultos con edad, sexo, raza e IMC similares, pero sin enfermedad hepática crónica en las clínicas ambulatorias de medicina general de la Cleveland Clinic Foundation. | 2. Enfermedad hepática crónica subyacente, incluyendo hepatitis viral, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, enfermedad de la alfa-1 antitripsina o enfermedad hepática colestática crónica. | |
| Parikh (2015) | 1. Casos: Adultos ≥ 18 años que presentaban dispepsia con HGNA probada por biopsia. 2. Controles: Adultos ≥ 18 años sin evidencia de enfermedad hepática crónica ni alteraciones de ausencia de hallazgo ecográfico de hígado graso y pruebas hepáticas normales (ALT ≤ 40 UI/L, AST ≤ 40 UI/L, bilirrubina $\leq 1,5$ mg/dL y fosfatasa alcalina ≤ 150 UI/L). | 1. Sujetos con consumo significativo de alcohol (> 20 g/día). 2. Evidencia clínica o de laboratorio que sugiera enfermedad hepática crónica subyacente (definitiva o probable), incluyendo hepatitis viral, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, o enfermedad hepática colestática crónica. | Diagnóstico previo de hipotiroidismo o recibir reemplazo de hormonas tiroideas. |
| Tahara (2020) | 1. Pacientes atendidos por el Departamento de Medicina Interna y que se sometieron a medición de hormonas tiroideas 2. Participantes con hipotiroidismo subclínico emparejados de acuerdo con el sexo, la edad y el IMC con participantes eutiroideos. | 1. Uso de medicamentos como hormona tiroidea y drogas antitiroideos. 2. Consumo excesivo de alcohol (> 20 g/día) y pruebas de laboratorio o evidencia clínica que sugiera o confirme una enfermedad crónica subyacente enfermedad hepática (hepatitis viral, hepatitis autoinmune u otras enfermedades hepáticas). | 1. Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4.00 μ U/L, T4 libre 0.90~1.80 ng/dL. 2. Eutiroidismo: TSH 0.35~4.00 μ U/L, T4 libre 0.90~1.80 ng/dL. |

Abbreviations:

EHNA / NASH, nonalcoholic steatohepatitis; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; TT3, total triiodothyronine; TT4, total thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; NA, not available.

Anexo 5: Operacionalización de variables

| Variable | Definición Operacional | Definición Conceptual | Tipo | Escala de medición | Indicador |
|-----------------------------------|--|--|------------|--------------------|-----------|
| Variable de exposición | | | | | |
| Hipotiroidismo subclínico | TSH >4.5 mU /L y T4 libre se encuentra en rangos normales. | Patología tiroidea caracterizada por aumento de TSH y T4 libre normal. | Categórica | Nominal | Si/No |
| Hipotiroidismo manifiesto | TSH >4.5 mU/L y T4 libre <12 pmol/L | Enfermedad tiroidea caracterizada por aumento de TSH y T4 libre baja. | Categórica | Nominal | Si/No |
| Variable de respuesta | | | | | |
| Esteatosis hepática no alcohólica | Hallazgos sugestivos en ecografía, biopsia hepática y elevación de 1.5 a 4 veces) de ALT y AST en suero. | Enfermedad hepática crónica caracterizada por almacenamiento y depósito de lípidos dentro del hígado de personas sin historia de consumo de alcohol crónico. | Categórica | Nominal | Si/No |