



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Hipotiroidismo como factor de riesgo para esteatosis hepática no  
alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

**AUTOR**

Castillo Flores, Areli Fareidy (código ORCID 0000-0002-6097-243X)

**ASESOR:**

Dr. Rodríguez Alonso, Dante Horacio (0000-0002-6662-9210)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

Enfermedades no transmisibles

TRUJILLO, PERÚ

2021

## **Dedicatoria**

Esta tesis se la dedico a Dios quien supo guiarme dándome las fuerzas necesarias para seguir adelante y enfrentar todas las adversidades.

A mis padres Carlos y Nancy quienes son un ejemplo de vida y trabajo y me brindaron su apoyo incondicional para no desfallecer a lo largo de mi carrera, quienes son y serán mi motor y motivo para seguir adelante durante mi vida profesional.

A mi hermana Maylín quien es mi inspiración para mis nuevos proyectos de vida, por su guía, apoyo, amor, confianza depositada en mí y sobre todo por estar presente en la tormenta y en la calma a lo largo de mi vida.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a las personas que me apoyaron con su espíritu alentador e hicieron de mí una mejor persona.

## **Agradecimiento**

A Dios, por guiarme y brindarme vida y salud para lograr culminar mi tesis.

A mi asesor, Dr. Dante Rodríguez Alonso por su paciencia, tiempo, dedicación y por ser nuestro guía y brindarnos sus sabios consejos a lo largo de la tesis hasta culminarla.

A los jurados, Dr. Aureo Campos Gil y Mg. Karen Janet Díaz que evaluaron y dieron sus observaciones para mejorar la tesis.

Al Centro de Salud San Martín de Porres, en especial a mi tutora, Dra. Tatiana Paredes López por haber otorgado el permiso para la ejecución de mi tesis.

Al Hospital Belén de Trujillo por haber permitido la aplicación y desarrollo de mi tesis.

A mi familia que siempre me brindó su apoyo en todos estos años de formación académica.

## Índice de contenido

<b>Carátula</b>	
<b>Dedicatoria</b> .....	ii
<b>Agradecimiento</b> .....	iii
<b>Índice de contenido</b> .....	iv
<b>Índice de Tablas</b> .....	v
<b>Resumen</b> .....	vi
<b>Abstract</b> .....	vii
<b>I. INTRODUCCION</b> .....	1
<b>II. MARCO TEORICO</b> .....	4
<b>III. METODOLOGIA</b> .....	11
<b>3.1. Tipo y diseño de investigación:</b> .....	11
<b>3.2. Variables y Operacionalización:</b> .....	11
<b>3.3. Población, muestra y muestreo:</b> .....	11
<b>3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:</b> .....	12
<b>3.5. Procedimiento:</b> .....	13
<b>3.6. Métodos de análisis de datos:</b> .....	13
<b>3.7. Aspectos éticos:</b> .....	14
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	15
<b>V. DISCUSION</b> .....	19
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	22
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	23
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	24
<b>ANEXOS</b> .....	1

## Índice de Tablas

Tabla N° 01: Frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con hipotiroidismo en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 – 2021.....	17
Tabla N° 02: Frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes sin hipotiroidismo en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 – 2021.....	17
Tabla N° 03: Hipotiroidismo como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 – 2021.....	18

## Resumen

El objetivo planteado fue determinar si el hipotiroidismo es factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021. El estudio transversal incluyó 188 pacientes adultos según criterios de selección los cuales se dividieron en 2 grupos: con hipotiroidismo o sin hipotiroidismo; aplicándose odds ratio y la prueba estadística Chi cuadrado. Por otro lado, la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica que se encontró en pacientes con hipotiroidismo fue del 40% a diferencia de la frecuencia de esteatosis hepática encontrado en pacientes sin hipotiroidismo que fue del 24%. Por lo tanto, el hipotiroidismo fue factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica con un odds ratio de 2.22 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ). Se concluyó que el hipotiroidismo es factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021.

*Palabras claves: Hipotiroidismo, factor de riesgo, esteatosis hepática no alcohólica.*

## Abstract

The objective set was to determine if hypothyroidism is a risk factor for non-alcoholic hepatic steatosis in patients at Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021. The cross-sectional study included 188 adult patients according to selection criteria who were divided into 2 groups: with hypothyroidism or without hypothyroidism; applying odds ratio and the Chi square statistical test. On the other hand, the frequency of non-alcoholic hepatic steatosis found in patients with hypothyroidism was 40%, unlike the frequency of hepatic steatosis found in patients without hypothyroidism, which was 24%. Therefore, hypothyroidism was a risk factor for nonalcoholic hepatic steatosis with an odds ratio of 2.22 which was significant ( $p < 0.05$ ). It was concluded that hypothyroidism is a risk factor for nonalcoholic hepatic steatosis in patients at Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021.

*Key words: Hypothyroidism, risk factor, nonalcoholic hepatic steatosis.*

## I. INTRODUCCION

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo y signo principal de trasplante de hígado dentro de los próximos 10 años.<sup>1</sup>

La esteatosis hepática no alcohólica la padecen más de 64 millones de personas en Estados Unidos.<sup>2</sup> Asimismo su naturaleza asintomática ha llegado a afectar incluso poblaciones de alto riesgo asociados a factores patogénicos por la falta de síntomas obvios en las primeras etapas, lo que ocasiona que este problema fuera invisible para los pacientes y los médicos durante años.<sup>3</sup> abarcando una variedad de enfermedades hepáticas progresivas que generalmente se convierte en cirrosis y carcinoma hepatocelular provocando graves problemas de salud en la sociedad.<sup>4</sup>

La enfermedad de hígado graso puede aumentar el riesgo de enfermedades metabólicas del corazón, por lo tanto el espectro del hígado graso varía según el individuo, factores de riesgo y condiciones clínicas; con más prevalencia en pacientes varones con 52.3%, diabetes mellitus con 48.6%, hipertensión con 43.3%, obesidad con 32.6%, y por último trastornos del metabolismo de los lípidos con 26.7%, debido a que su prevalencia ha aumentado rápidamente se necesita con urgencia la investigación de factores de riesgo modificables adicionales.<sup>5</sup>

Sin embargo, los sujetos con enfermedad de hígado graso anualmente desarrollan cirrosis el 0.25-3.2% y carcinoma hepático el 0.3-2.6%, asimismo la prevalencia global de hígado graso es del 25%, en Asia con un 27%, seguida por Corea con 20-50% dependiendo de la modalidad de diagnóstico y población de estudio.<sup>6</sup>

Su prevalencia varía en diferentes regiones, sin embargo, la prevalencia más alta se encuentra en el Medio Oriente y América del Sur, con tasas del 31.79% y 30.45%, respectivamente, mientras que la prevalencia más baja se encuentra en África con una tasa del 14%.<sup>7</sup>; sin embargo, la enfermedad de hígado graso varía de etapa temprana a etapa terminal si no existe evidencia de tratamiento oportuno según estudio realizado el 2018 en Reino Unido.<sup>8</sup>



El hipotiroidismo como factor de riesgo se evidencia en la población general por su alta prevalencia de 0.2%-5.3% en Europa y 0.3%- 3.7% en Norteamérica, dependiendo de la definición utilizada y de la población estudiada. <sup>9</sup>

Asimismo, estudios longitudinales de grandes cohortes del Reino Unido informan una tasa de incidencia de hipotiroidismo espontáneo de 3.5-5.0 por 1000 en mujeres y 0.6-1.0 por 1000 en hombres, por último, una encuesta realizada en España informó una prevalencia de hipotiroidismo tratado, hipotiroidismo subclínico no tratado y en tratamiento clínico de hipotiroidismo con tasas de 4.2% 4.6 y 0.3%, respectivamente.<sup>10</sup>

La incidencia de hipotiroidismo a cinco años en mayores de 55 años fue del 0.5%-4.2%, mientras que la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto y subclínico se estima en 0.5% y 5.0% en Australia. <sup>11</sup>

El problema de investigación que se planteó es el siguiente ¿Es el hipotiroidismo factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021?

La justificación de esta investigación se basa en que la esteatosis hepática no alcohólica constituye un trastorno hepático frecuentemente subdiagnosticado y habitualmente infravalorado en relación al impacto adversos en el contexto de la salud pública, sin embargo en estos últimos años se ha acumulado evidencia que reconoce a este desorden metabólico como un importante factor de riesgo cardiovascular, relacionándolo con la aparición de eventos cardiovasculares adversos, equiparándolo al síndrome metabólico, en este sentido resulta pertinente la identificación de todos los factores de riesgo relacionados así como las comorbilidades asociadas con su aparición, al respecto existe evidencia de que las alteraciones de la función tiroidea, específicamente el hipotiroidismo, pueden tener relación con las alteraciones del metabolismo hepático que propician la aparición de depósito graso patológico, es por ello que consideramos relevante explorar la relación entre ambas patologías, considerando que no existen estudios similares en nuestro medio.

El objetivo general del proyecto fue determinar si el hipotiroidismo fue factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021.

Los objetivos específicos fueron: determinar la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con hipotiroidismo; determinar la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes sin hipotiroidismo; comparar la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica entre pacientes con o sin hipotiroidismo.

La hipótesis del presente trabajo de investigación fue que el hipotiroidismo es factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021.

## II. MARCO TEORICO

Los antecedentes de este proyecto son los siguientes:

Karami et al.<sup>12</sup> determinaron la prevalencia de hipotiroidismo en una cohorte de 246 pacientes con enfermedad de hígado graso. El más frecuente fue el hipotiroidismo en los pacientes con enfermedad de hígado graso en comparación con los controles 21% vs 9.5%;  $p < 0.01$  y fue mayor en pacientes con esteatosis hepática que en los sin esteatosis hepática 25% vs 12.8%,  $p = 0.03$ . Los sujetos con hipotiroidismo tuvieron 2.1 y 3.8 veces más probabilidades de tener hígado graso no alcohólico y esteatosis hepática no alcohólica respectivamente.

Huang et al.<sup>13</sup> evaluaron la asociación entre el hipotiroidismo e hígado graso en pacientes diabéticos. En general, se inscribieron 369 pacientes y se estratificaron en grupos con o sin hígado graso no alcohólico. Todos los pacientes fueron evaluados en cuanto a marcadores bioquímicos, índices de metabolismo de la glucosa, metabolismo de lípidos, metabolismo óseo y función tiroidea al inicio del estudio. Los análisis multivariados detectaron un aumento de las probabilidades de hígado graso no alcohólico entre los individuos con diabetes por unidad de aumento en su índice de masa corporal y triyodotironina libre y hormona estimulante de la tiroides, los Odds ratios fueron 1.25, 3.02 y 1.58, respectivamente.

Patel et al.<sup>14</sup> determinaron el impacto metabólico del hipotiroidismo subclínico relacionado con la obesidad y la enfermedad de hígado graso no alcohólico, se realizó una revisión retrospectiva de los registros de 404 niños y adolescentes obesos. Se evaluaron con respecto a las funciones tiroideas, la adiposidad y las complicaciones metabólicas. Se observó hipotiroidismo subclínico en 122 personas o 30.2% y niveles de alanina aminotransferasa en el 49.3%. Los sujetos con hipotiroidismo subclínico tenían 1.9 veces más probabilidades de tener enfermedad de hígado graso con 47.3%, concluyendo que el hipotiroidismo subclínico está relacionado con la obesidad y que predispone a un aumento de

alanina aminotransferasa y esteatohepatitis no alcohólica independientemente de la gravedad de la adiposidad.

Liu et al.<sup>15</sup> exploraron la relación entre función tiroidea y riesgo de esteatosis hepática no alcohólica en 1773 sujetos y realizaron análisis de regresión logística multivariante para identificar los factores de riesgo independientes. Se diagnosticaron hígado graso por ecografía en 638 sujetos o 35.98%, en el análisis de regresión logística multivariante, la hormona estimulante de tiroides con odds ratio: 1.108,  $p=0.024$  y Triyodotironina libre con odds ratio: 1.258,  $p=0.000$  son independientes del riesgo. Además, los niveles de Triyodotironina libre con odds ratio: 1.178,  $p=0.021$  se asociaron independientemente del riesgo de fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Porto et al.<sup>16</sup> evaluaron la relación entre los niveles de hormona estimulante del tiroides, dentro del rango de referencia, y la presencia de esteatosis hepática no alcohólica en individuos asintomáticos. La asociación entre los cuartiles de hormona estimulante del tiroides e hígado graso se analizó mediante regresión logística ajustada por posibles factores de confusión. Se evaluaron 10.539 individuos (73% hombres, edad  $43.4 \pm 9.4$  años). La prevalencia de hígado graso fue de 34, 38, 38 y 39% en el primer al cuarto cuartil de hormona estimulante del tiroides (0.46–1.44, 1.45–1.97, 1.98–2.68 y 2.69–4.68 mUI / L respectivamente. En el análisis univariado, el hipotiroidismo se asoció con el diagnóstico de esteatosis hepática con  $p<0.05$ .

Bano et al.<sup>17</sup> investigaron prospectivamente la asociación entre las variaciones en la función tiroidea y el riesgo de hígado graso no alcohólico a través de un gran estudio de cohorte prospectivo. Se incluyó a un total de 9419 participantes (edad media 64.75 años). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 10.04 años (rango intercuartílico 5.70-10.88 años). Después de ajustar por edad, sexo, cohorte, tiempo de seguimiento, factores de riesgo cardiovascular y uso de fármacos hipolipidémicos, los más altos niveles de tiroxina libre se asociaron con un menor riesgo de hígado graso, razón de probabilidades: 0.42. En línea, los

niveles más altos de hormona estimulante de tiroides se asociaron con un mayor riesgo de tener fibrosis clínicamente relevante en el hígado graso con razón de probabilidades: 1.49. El hipotiroidismo se asoció con un riesgo de esteatosis hepática no alcohólica 24 veces mayor.

He et al.<sup>18</sup> evaluaron si el hipotiroidismo podría desempeñar un papel importante en la patogenia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Se incluyeron 13 artículos y se encontró una alta correlación entre el hipotiroidismo y la enfermedad de hígado graso con odds ratio = 1.52,  $p < 0.001$ . El metaanálisis de 9 estudios que proporcionaron Odds ratio ajustados encontró que el hipotiroidismo se correlacionó de forma independiente con enfermedad del hígado graso con odds ratio = 1.72,  $p < 0.001$ . El análisis de subgrupos encontró que tanto el hipotiroidismo manifiesto como el hipotiroidismo subclínico se correlacionaron significativamente con enfermedad del hígado graso, y los Odds ratios combinados fueron 1.70 y 1.40 respectivamente.

Correa et al.<sup>19</sup> en un estudio de casos controles evaluaron la prevalencia de hígado graso en pacientes con hipotiroidismo; se asoció claramente la esteatosis hepática con hipotiroidismo, independientemente de si era subclínico o manifiesto afectando al 62% y al 52% de los eutiroideos. La asociación entre esteatosis leve e hipotiroidismo fue 51% vs 31% de los eutiroideos  $p = 0.0180$ .

Chung et al.<sup>20</sup> caracterizaron la relación entre el amplio espectro de hipotiroidismo e hígado graso no alcohólico. Se realizó un estudio transversal con 4648 sujetos de control de salud (2324 casos con hipotiroidismo frente a controles pareados por edad y sexo). Los sujetos se clasificaron como subclínicos [hormona estimulante del tiroides  $\geq 4.1$  mUI / L y nivel normal de tiroxina libre (0.7-1.8 ng / dl)] o hipotiroidismo manifiesto [tiroxina libre  $< 0.7$  ng / dl]. El hígado graso no alcohólico se asoció significativamente con hipotiroidismo (30.2% de pacientes frente a 19.5% de control,  $p < 0.001$ ). La prevalencia y niveles anormales de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa  $> 33/25$  UI / L) aumentó de manera

constante con grados crecientes de hipotiroidismo (para hígado graso subclínico: 29.9% y evidente: 36.3%; para alanina aminotransferasa anormal, 20.1% y 25.9%,  $p < 0.001$ , respectivamente). El análisis de regresión multivariante mostró que el hígado graso se asoció estadísticamente de manera significativa con el hipotiroidismo con odds ratio de 1.38.

La enfermedad de hígado graso es la causa más común de enfermedad hepática crónica que afecta a millones de personas a nivel mundial, la genética, obesidad, estilo de vida poco saludable y otros riesgos metabólicos contribuyen a un proceso exitoso y pueden aumentar la prevalencia e incidencia de hígado graso el cual se define por la acumulación de grasa hepática en ausencia de enfermedades hereditarias y autoinmunes, daño hepático inducido por fármacos, consumo de alcohol o etiología viral.<sup>21</sup>

El hígado desarrolla una amplia gama de afecciones hepáticas desde hígado graso, esteatohepatitis, cirrosis hasta llegar a carcinoma, convirtiéndose en la principal causa de trasplante, siendo esta la opción de tratamiento con resultados positivos a largo plazo.<sup>22</sup> se caracteriza por comórbidas manifestaciones que se extienden más allá del hígado y en una relación de morbi-mortalidad por todas las causas, destacando su asociación con trastornos metabólicos, enfermedad renal, enfermedad de cálculos biliares, enfermedades cardiovasculares y endocrinas.<sup>23</sup>

El hígado graso se considera la causa o consecuencia del síndrome metabólico, que se ve reflejado en la adiposidad visceral elevada que promueve la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, en general un estado lipotóxico es posible que sus sustratos metabólicos pueden compartir factores patogénicos con el hipotiroidismo.<sup>24</sup>

El estado de adiposidad visceral y grasa hepática promueven inflamación sistémica que predispone a enfermedades extrahepáticas como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, síndrome de ovario

poliquístico, hipotiroidismo y por último mayor riesgo de neoplasias gastrointestinales y extraintestinales.<sup>25</sup>

Su asociación con riesgo cardiovascular y sus alteraciones funcionales, son por aumento del grosor de la íntima-media carotídea y una mayor prevalencia de placas, de esta forma que todos los pacientes con hígado graso no alcohólico deben examinarse con ecografía carotídea; por tanto, la gravedad de la lesión histológica se correlaciona con el aumento del grosor de la íntima-media carotídea lo que concuerda con el hecho de que los pacientes con hígado graso tienen un mayor riesgo cardiovascular que aquellos con esteatosis simple.<sup>26</sup>

El hígado graso es la complicación más común de la obesidad infantil, siendo la forma más leve la esteatosis simple y logrando con el tiempo una forma más avanzada que incluye inflamación y daño a las células hepáticas, la obesidad ocurre en el 38% de niños con hígado graso, por lo que la prevalencia aumenta con la edad y afectando a ambos sexos por igual.<sup>27</sup>

La esteatosis hepática se define por una acumulación de grasa hepática superior al 5% de los hepatocitos con la falta de otras causas secundarias o por más del 5,6% de grasa de densidad de protones detectada por resonancia magnética, espectroscopia. No obstante, el estándar de oro para el diagnóstico sigue siendo invasivo con la biopsia de hígado, a pesar de sus posibles efectos secundarios graves.<sup>28</sup>

La mortalidad asociada con la enfermedad del hígado graso depende del estadio, ya que los sujetos con esteatosis hepática o fibrosis mínima tienen un riesgo muy bajo de muerte después de 10 años; no obstante, los pacientes con lesiones más avanzadas tienen riesgo de complicaciones como insuficiencia de las células hepáticas, sangrado por varices rotas, ascitis, síndrome hepatorenal y carcinoma hepatocelular.<sup>29</sup>

El hipotiroidismo sigue siendo un problema mundial con una mayor incidencia entre los adultos y la población de recién nacidos, e ilustra la disminución de la tasa metabólica determinada por la hiposecreción de hormona estimulante de la

glándula tiroides. Los estudios han demostrado que los pacientes con más de diez años de disfunción tienen probabilidades significativamente más altas de desarrollar hepatopatía y que en sujetos con esteatosis hepática no alcohólica e infección crónica por hepatitis B, se encontró una mayor disfunción tiroidea en comparación con el grupo de control.<sup>30</sup>

El hipotiroidismo se caracteriza por niveles elevados de hormona estimulante de tiroides en concurrencia con niveles bajos de hormona tiroidea en plasma y una tiroxina libre que se encuentra dentro del rango de referencia sin síntomas clínicos obvios, también llamado hipotiroidismo subclínico o con tiroxina libre bajo acompañado de síntomas clínicos obvios, también llamado hipotiroidismo manifiesto; relacionado con la causa, el hipotiroidismo es principalmente debido a disfunción tiroidea y secundaria a un eje hipotalámico-pituitario defectuoso o a diferentes trastornos.<sup>31</sup>

Las guías actuales recomiendan que para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, el nivel de corte de hormona estimulante de tiroides utilizado debe estar entre 4.0 y 4.5 mIU/l, alguna evidencia ha demostrado que la parte superior del límite normal de hormona estimulante de tiroides, interpretado por pruebas de laboratorio depende de muchas variables y condiciones ya que en los últimos años en poblaciones jóvenes se ha registrado un crecimiento de enfermedades inflamatorias y endocrinológicas.<sup>32</sup>

El Hipotiroidismo se ha asociado con enfermedad de hígado graso, las hormonas tiroideas juegan un papel clave en regular el metabolismo de todo el cuerpo y la utilización de lípidos por parte del hígado. La señal de hormona tiroidea se une a los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , estos receptores se cruzan con otros factores de transcripción para activar o inhibir la transcripción de genes regulados por hormonas tiroideas en tejidos diana, por ende, en el hígado la diafonía entre receptor de hormona tiroidea y el receptor alfa activado por proliferador de peroxisoma activa la expresión de genes implicados en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.<sup>33</sup>



Dado el papel de las hormonas tiroideas en la regulación de lípidos en el hígado graso inducido por hipotiroidismo, las hormonas tiroideas reducen el metabolismo hepático de tal forma que los ácidos grasos se esterifican y se acumulan como triglicéridos.<sup>34</sup> asimismo los trastornos metabólicos pueden contribuir como en el modelo de ratón con hipotiroidismo que al alimentarlo con una dieta baja en yodo desarrollaron componentes del síndrome metabólico, como aumento e inflamación de tejido adiposo, resistencia o reducción de insulina, desarrollando hígado graso a pesar de que su señalización hepática y la utilización de lípidos está intacta, demostrando que el hígado graso inducida por hipotiroidismo se debe a una alteración de la supresión de la lipólisis mediada por insulina.<sup>35</sup>

### III. METODOLOGIA

#### 3.1. Tipo y diseño de investigación:

Tipo de investigación: Aplicado

Diseño de investigación: No experimental, observacional, analítico y transversal; más detalles en Anexo 01.

#### 3.2. Variables y Operacionalización:

La variable independiente fue hipotiroidismo y la variable dependiente fue esteatosis hepática no alcohólica.

La definición operacional de la variable independiente de tipo cualitativa nominal, fueron los resultados del dosaje de las hormonas tiroideas como TSH y t4 libre registrados en la historia clínica, los indicadores son la presencia o ausencia de hipotiroidismo; por lo tanto, esta variable se logró diagnosticar por medio del perfil hormonal tiroideo.

La variable dependiente que estuvo conformada por esteatosis hepática no alcohólica de tipo cualitativa nominal, obtuvo como definición operacional los hallazgos ecográficos compatibles con el depósito de grasa en parénquima hepático, asimismo cuenta con indicadores como presencia o ausencia de esteatosis hepática no alcohólica, por lo que esta variable fue diagnosticada mediante ecografía hepática realizada por medico radiólogo.

Operacionalización de variables; más detalles en Anexo 02.

#### 3.3. Población, muestra y muestreo:

La población estuvo conformada por pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 - 2021. Los criterios de selección fueron:

Criterios de Inclusión (grupo expuesto):

Pacientes con hipotiroidismo

- Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes mayores de 15 años.

- Pacientes a quienes se les haya realizado ecografía abdominal hepática por medico radiólogo.

- Pacientes con historias clínicas completas

Criterios de Inclusión (grupo control):

Pacientes sin hipotiroidismo

- Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes mayores de 15 años.

- Pacientes a quienes se les haya realizado ecografía abdominal hepática por medico radiólogo.

- Pacientes con historias clínicas completas

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con síndrome de Cushing

- Pacientes con acromegalia

- Pacientes con cáncer hepático

- Pacientes con cirrosis hepática

- Pacientes con Dislipidemia

Muestra: la muestra estuvo conformada por 188 pacientes atendidos en consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo, los cuales fueron seleccionados por medio de muestreo aleatorio simple en 2 grupos: con o sin hipotiroidismo; Para llevar a cabo el estudio se estableció la siguiente fórmula; más detalles en Anexo 03.

Unidad de análisis: fue cada paciente que participa en el estudio

Unidad de Muestreo: se hizo un muestreo aleatorio simple sin reemplazo.

### **3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

La técnica utilizada fue la observación de los pacientes seleccionados atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, el instrumento que se consideró fue una ficha de recolección de datos en donde se registró la información relacionada con las variables dependientes e independientes el cual tuvo una validación de contenido por juicio de expertos, para ello, se solicitó a 3 profesionales de la

salud, para que evalúen y valoren si la ficha de recolección de datos cumplía con el contenido requerido para el presente estudio; más detalles en Anexo 04.

### **3.5. Procedimiento:**

Se solicitó permiso a la directora del Hospital Belén de Trujillo para la ejecución del proyecto, y se siguió los protocolos de bioseguridad para el COVID-19 según Minsa, Asimismo, se identificó por medio de los valores de hormonas tiroideas a los pacientes que pertenecen al grupo de expuestos o no expuestos en función de los hallazgos compatibles, se identificó al desenlace de estudio por medio de la revisión del informe de la ecografía abdominal hepática realizada por medico radiólogo, el cual fue la modalidad de elección para la determinación cualitativa de esteatosis hepática no alcohólica logrando categorizar esta variable, por lo último se registró toda la información obtenida en la ficha de recolección de datos, el cual se redactó como un protocolo de investigación en donde se incluyó a las variables que forman parte de la investigación; incluyendo las variables dependiente, independiente y a las variables intervinientes consignadas; los datos registrados en esta ficha proceden directamente de información obtenida al momento de revisar los expedientes clínicos de los pacientes; más detalles en Anexo 05.

### **3.6. Métodos de análisis de datos:**

En el análisis de los datos se usó estadística descriptiva, asimismo las frecuencias absolutas o relativas, posteriormente se utilizó la estadística inferencial para establecer la relación entre las variables en estudio.

La prueba Chi cuadrado fue utilizada en el análisis estadístico para probar asociaciones entre datos bivariados; entre variables dependientes categóricas y variables independientes, asimismo como prueba estadística se calculó el odds ratio y el intervalo de confianza al 95% que incluye el valor de probabilidad, un valor de  $p < 0.05$ , por otro lado se obtuvo el valor de  $\alpha = 0.05$  y  $\beta = 0.20$  e intervalo de confianza al 95%, por último el programa Excel versión 2021 se

utilizó para transcribir la información del instrumento de recolección de datos, proporcionadas por la revisión de historias clínicas.

### **3.7. Aspectos éticos:**

La presente investigación con respecto a los aspectos éticos protegió la confidencialidad de los pacientes, asimismo contó con la autorización de la oficina de apoyo a la docencia e investigación del Hospital Belén de Trujillo y con la autorización del comité de ética de la Universidad César Vallejo; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23).<sup>39</sup> y la ley general de salud. (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).<sup>40</sup>

## IV. RESULTADOS

En la presente investigación la población de estudio estuvo conformado por pacientes atendidos en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 - 2021, que correspondieron a una población total de 512 pacientes; tras realizar el cálculo del tamaño muestral se identificó una muestra de 188 pacientes los cuales fueron seleccionados por medio de muestreo aleatorio simple sin reemplazo en 2 grupos: con o sin hipotiroidismo; tras realizar la revisión de los expedientes clínicos toman en cuenta los criterios de selección, se pudieron obtener los datos necesarios para caracterizar las variables de interés.

La población muestral presentó una edad promedio de 42.8 +/-14.5 años en hipotiroideos y 41.3 ± 13.9 en no hipotiroideos, predominando el género femenino con el 52% de las hipotiroideas y el 54% en las no hipotiroideas, destacando la procedencia urbana en pacientes con hipotiroidismo y controles.

**El primer objetivo fue determinar la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con hipotiroidismo.**

En el análisis descriptivo se encontró que la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con hipotiroidismo fue de 40%; observando que en los pacientes con hipotiroidismo el 60% no presento esteatosis hepática no alcohólica; más detalles en tabla 01.

**El segundo objetivo fue determinar la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes sin hipotiroidismo.**

En el análisis descriptivo se encontró que la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes sin hipotiroidismo fue de 24%; observando que en los pacientes sin hipotiroidismo el 76% no presento esteatosis hepática no alcohólica; más detalles en tabla 02.

**El tercer objetivo fue comparar la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica entre pacientes con o sin hipotiroidismo.**

Con respecto a la influencia del hipotiroidismo en el riesgo de esteatosis hepática no alcohólica, se observa que la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica fue de 40% en el grupo con hipotiroidismo y fue de 24% en el grupo sin hipotiroidismo; con un odds ratio de 2.22 el cual expresa que el hipotiroidismo incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad de hígado graso no alcohólico en 2.2 veces respecto a los no hipotiroideos; y un intervalo de confianza de 1.5 –4.5 al que le corresponde un valor de  $p < 0.05$ ; se evidencia asociación muestral con un odds ratio  $>1$ ; se replica esta tendencia a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95%  $> 1$ ; finalmente se expresa significancia de esta tendencia al verificar que el valor de  $p$  es menor al 5%, con este análisis se acepta la hipótesis alterna que propone que existe asociación entre las variables en estudio; más detalles en tabla 03.

Tabla N° 01: Frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con hipotiroidismo en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 – 2021.

<b>Esteatosis hepática no alcohólica</b>		
<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Total</b>
n (%)	n (%)	
38 (40)	56 (60)	<b>94 (100)</b>

Tabla N° 02: Frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes sin hipotiroidismo en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 – 2021.

<b>Esteatosis hepática no alcohólica</b>		
<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Total</b>
n (%)	n (%)	
22 (24)	72 (76)	<b>94 (100%)</b>



Tabla N° 03: Hipotiroidismo como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 – 2021.

Hipotiroidismo	Esteatosis hepática no alcohólica		Total
	Si	No	
	n (%)	n (%)	
Si	38 (40)	56 (60)	94 (100%)
No	22 (24)	72 (76)	94 (100%)
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>128</b>	<b>188</b>

Prueba Chi cuadrado: 4.7,  $p < 0.05$ , Odds ratio: 2.22, IC 95%: (1.5 – 4.5)

## V. DISCUSION

El hipotiroidismo sigue siendo un problema mundial con una mayor incidencia entre los adultos y la población de recién nacidos e ilustra la disminución de la tasa metabólica determinada por la hiposecreción de hormona estimulante de la glándula tiroidea.<sup>30</sup> Las hormonas tiroideas juegan un papel clave en regular el metabolismo de todo el cuerpo y la utilización de lípidos por parte del hígado, donde la interacción entre el receptor de hormona tiroidea y el receptor alfa proliferador de peroxisoma activa la expresión de genes implicados en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.<sup>33</sup>

Este estudio realizó el cálculo de la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en primer término en el grupo expuesto a hipotiroidismo, encontrando que de los 94 pacientes de este grupo, el 40% se documentó la presencia del trastorno hepático. Por otra parte también se calculó la frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en el grupo de pacientes sin hipotiroidismo; encontrando en este grupo que únicamente una frecuencia de 24% presentó el trastorno hepático.

Los estudios que se consideran para nuestra investigación es el de Karami et al.<sup>12</sup> en Arabia en quienes determinaron la prevalencia de hipotiroidismo en un cohorte de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico en 246 pacientes; encontrando que los sujetos con hipotiroidismo tuvieron un odds ratio de 2.1 con un intervalo de confianza del 95%: 1.1 - 3.9 con un valor de  $p = 0.02$  lo cual indica la mayor probabilidad de tener enfermedad del hígado graso no alcohólico; en este caso se observa semejanza con nuestro estudio por haberse utilizado el mismo estadígrafo, el cual alcanza un valor muy similar al nuestro, y por haber considerado un tamaño muestral cercano al empleado en nuestro análisis.

Asimismo otro estudio que se reconoce fue realizado por Chung et al.<sup>20</sup> en Reino Unido quienes caracterizaron la relación entre el amplio espectro de

hipotiroidismo e hígado graso no alcohólico; en un estudio transversal con 4648 sujetos; observando que en el análisis de regresión multivariante el hígado graso no alcohólico se asoció estadísticamente de manera significativa con el hipotiroidismo odds ratio 1.38, intervalo de confianza del 95%: 1.17-1.62; en este caso existen semejanza con nuestra investigación pues se utiliza el mismo estadígrafo, y se observa significancia estadística al igual que en nuestro análisis, aunque en este caso el tamaño muestral es mucho más numeroso que el nuestro.

Igualmente se admite la semejanza con lo descrito por Liu et al.<sup>15</sup> en China quienes exploraron la relación entre función tiroidea y riesgo de esteatosis hepática no alcohólica en 1773 sujetos; en el análisis de regresión logística multivariante, la hormona estimulante de la tiroides alcanzó un odds ratio de 1.108 con un intervalo de confianza del 95%= 1.056-1.398, y un valor de  $p = 0.024$ ; se asoció independientemente del riesgo de fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico; en este caso el estudio en mención utiliza específicamente los valores de la hormona estimulante de la tiroides para evaluar la función tiroidea disminuida con el desenlace de enfermedad de hígado graso no alcohólico, mientras que en nuestro análisis utilizamos una definición combinada precisando específicamente la categoría de hipotiroidismo.

Del mismo modo el estudio de Bano et al.<sup>17</sup> en Suecia investigaron prospectivamente la asociación entre las variaciones en la función tiroidea y el riesgo de hígado graso no alcohólico en 9419 participantes; encontrando que el hipotiroidismo se asoció con un riesgo de esteatosis hepática no alcohólica 24 veces mayor, intervalo de confianza del 95%: 1.01-1.53; en este caso encontramos similitud en relación con la tendencia significativa respecto a la asociación entre las variables estudiadas, aun cuando se trata de un estudio que utiliza un tamaño muestral mucho más numeroso que el nuestro.

Finalmente se describen los hallazgos registrados por He W. et al.<sup>18</sup> en China quienes evaluaron si el hipotiroidismo podría desempeñar un papel importante en la patogenia de la enfermedad de hígado graso; encontrando que el metaanálisis

de 9 estudios que proporcionaron odds ratio ajustados confirmo que el hipotiroidismo se correlacionó de forma independiente con la enfermedad de hígado graso no alcohólico odds ratio = 1.72; intervalo de confianza del 95%: 1.32-2.23;  $p < 0.001$ . En este caso se identifica similitud al encontrar que el estadígrafo odds ratio fue mayor a la unidad al igual que en nuestro estudio, teniendo además un valor del intervalo de confianza mayor a 1 al igual que en nuestro análisis.

La principal fortaleza de la investigación es que se pudo identificar de manera objetiva las categorías de las variables estudiadas por medio de la revisión directa de los expedientes clínicos de los pacientes; siendo alguna de las limitaciones el hecho de que no se pudieron evaluar a todas las variables intervinientes que pudieron haber generado algún sesgo en la asociación evaluada y el hecho de que el tamaño muestral tuvo que ser ajustado a la casuística observada en la sede nosocomial en donde se realizó la investigación.

Las implicancias clínicas de este estudio se sustentan en la posibilidad de identificar más comorbilidades relacionadas con la aparición de esteatosis hepática no alcohólica, considerando que esta patología reúne progresivamente evidencia como para considerarse un marcador subrogado de aterogénesis; esta asociación permite sustentar la necesidad de planificar el tamizaje de riesgo cardiovascular periódico y de rutina en los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo a fin de mejorar su calidad de vida y reducir la morbilidad cardiovascular.

## VI. CONCLUSIONES

La conclusión de este estudio transversal fue determinar si el hipotiroidismo fue factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo 2019-2021, se encontró:

- La frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con hipotiroidismo fue 40%.
- La frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes sin hipotiroidismo fue 24%.
- El hipotiroidismo es factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica.
- En comparación con otros estudios se observa semejanza con nuestra investigación.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Mejoramiento de despistaje de esteatosis hepática al momento de elaborar guías de prevención primaria de esteatosis hepática no alcohólica gracias a las tendencias observadas en la muestra estudiada.

Adición de estudios con la finalidad de corroborar nuestras tendencias tomando como referencia una población más numerosa para reconocer si estas pueden extrapolarse como conclusiones validas en el ámbito regional y local.

Exploración de otros factores de riesgo como comorbilidades o enfermedades crónicas o consumo de fármacos que puedan tener influencia respecto a la aparición de esteatosis hepática no alcohólica en la población en general.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hessheimer A, Nacif L, Flores E, Fondevila C. Liver transplantation for acute liver failure. *Spanish Surgery* 2017; 95 (4):181-189.
2. Younossi Z, Golabi P, De avila L, Paik J, Srishord M, Fukui N. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2019; 71(4): 793-801.
3. Guo W, Qin P, Li X, Wu J, Lu J, Zhu W. Free triiodothyronine is associated with hepatic steatosis and liver stiffness in euthyroid Chinese adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 71(12): 956-963.
4. Zeng X, Li B, Zou Y. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021; 100(17):1-8
5. Labenz C, Kostev K, Armandi A, Galle P. Impact of thyroid disorders on the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *United European Gastroenterology Journal* 2021; 9 (7): 829-836.
6. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal A. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67(1):123-133.
7. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64(1): 73-84.
8. Schattenberg J, Lazarus J, Newsome P, Serfaty L, Aghemo A, Augustin S. Disease burden and economic impact of diagnosed non- alcoholic steatohepatitis in five European Countries in 2018: A cost of illness analysis. *Liver International* 2021; 41(6):1227-1242.
9. D'Ambrosio R, Campi I, Maggioni M, Perbellini R, Giammona E, Stucchi R. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Plos one* 2021; 16(4): 1-13.

10. Valdes S, Maldonado C, Lago A, Lillo A, Garcia E, Perez V. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Diabetes Study 2017; 27(2):156-166.
11. Awad S, Ashraf M, Khaled S, Salih B, Yousef S, Anna. A. The epidemiology of thyroid diseases in the Arab world: A systematic review. Academic Journals 2017; 8(2):17-26.
12. Karami P, Shahverdi E, Abbas S, Houshmand R, Bazireh H, Masoumi A. Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annals of thyroid Research 2020; 6(1): 247-250.
13. Huang B, Yang S, Ye S. Association between Thyroid Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Type 2 Diabetes Patients. Journal of Diabetes Research 2020; 10(1):1-7.
14. Patel R, Dave C, Mehta S. Metabolic impact of subclinical hypothyroidism in obese children and adolescents. Indian J Pediatric 2021; 88 (5):437-440.
15. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. Annals of Hepatology 2018; 17 (5): 779-788.
16. Porto C, Cesena F, Tabone V. Association between Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Not Independent from Metabolic Syndrome Criteria. European Thyroid Journal 2018; 7(6): 302-307.
17. Bano A, Chaker L, Plompen E, Hofman A, Dehghan A, Franco O. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2017; 101(8): 3204-3211.
18. He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q. Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Frontiers in Endocrinology 2017; 8(335):1-11.



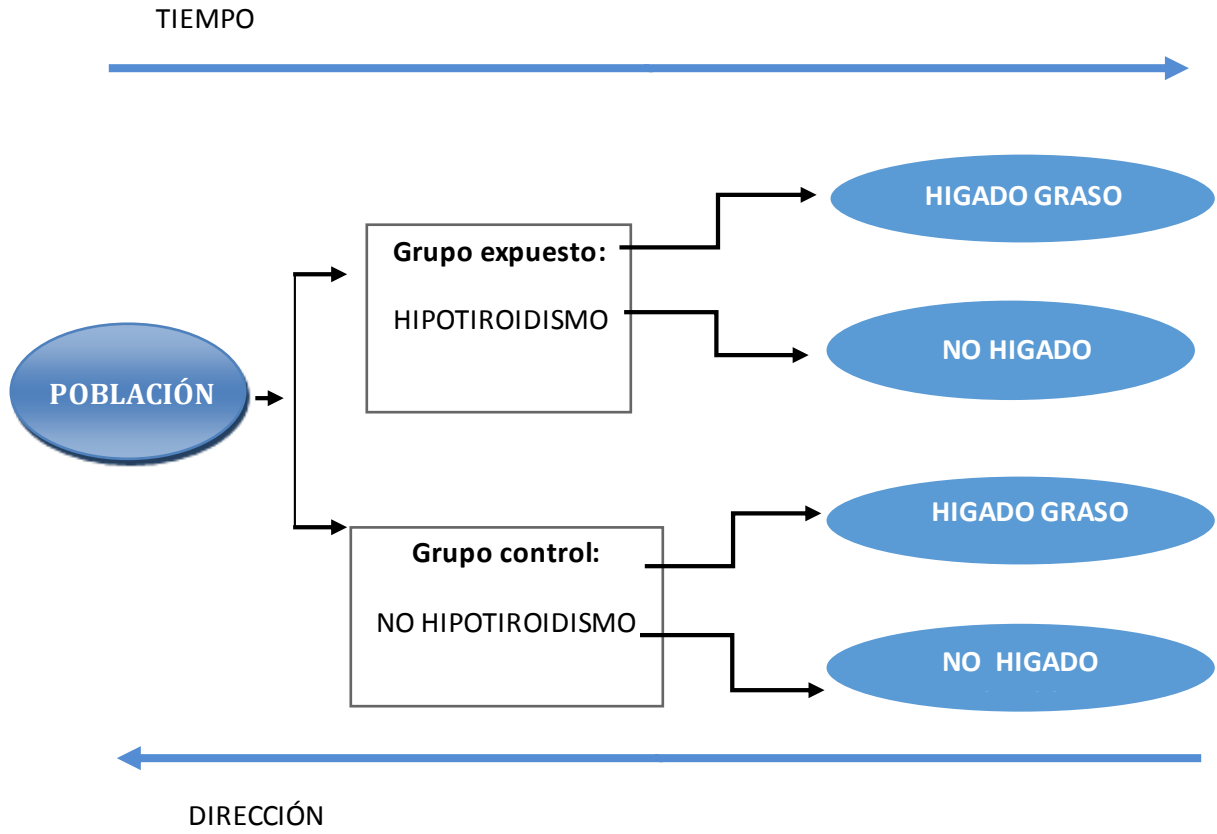
19. Correa A, Mancera J, Gutiérrez Y, Uribe M, Chávez N, Ramos M. El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico. *Medicina Interna de México* 2015; 30 (6): 660-666.
20. Chung G, Kim D, Kim W, Yim J, Park M, Kim Y. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology* 2013; 57(1): 150-156.
21. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma B, Mostafa I. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69(6): 2672-2682.
22. Watt K. Liver transplantation and nonalcoholic fatty liver disease. *CLD Clinical Liver Disease* 2017; 2(5): 106-108.
23. Younossi Z, Anstee Q, Marietti M, Hardy T, Henry L. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2018; 15(1): 11-20.
24. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism Clinical and Experimental* 2016; 65(8):1038-1048.
25. Velarde J, García E, García K. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Journal of Gastroenterology of Mexico* 2019; 84 (4): 472-481.
26. Breaa A, Pintó X, Ascascoc J, Blasco M. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment (I). Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Spanish Society of Arteriosclerosis* 2016; 29 (3):141-148.
27. Canal N, Coromoto M. Non-alcoholic fat liver in children. *Venezuelan Society of Childcare and Pediatrics* 2016; 78 (01): 31-37.
28. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67(1):328-357.

29. Martin V, Gonzalez R, Mendoza J. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Spanish Journal of Digestive Diseases* 2016; 105 (7): 409-420.
30. Jiang L, Du J, Wu W, Fang J, Wang J, Ding J. Sex differences in subclinical hypothyroidism and associations with metabolic risk factors: a health examination-based study in mainland China. *BCM Endocrine Disorders* 2020; 20(100): 1-8.
31. Zhang X, Gong P, Sheng L, Lin Y, Fang Q. Prognostic value of subclinical thyroid dysfunction in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Aging* 2019; 11(17): 6839-6850.
32. Iwen K, Oelkrug R, Kalscheuer H, Brabant G. Metabolic Syndrome in Thyroid Disease. *Front Horm Res* 2018; 49(1):48-66.
33. George K. Association Between Thyroid Dysfunction and Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 2019; 9(4): 82-89.
34. Ferrandino G, Kaspari R, Reyna A. An extremely high dietary iodide supply forestalls severe hypothyroidism in Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) knockout mice. *Scientific reports* 2017; 7(5329):1-11
35. Visser W, Bombardieri C, Zevenbergen C. Tissue-specific suppression of thyroid hormone signaling in various mouse models of aging. *Plos one* 2017; 11(3): 1-25
36. Anda E, Pineda J, Toni M, Galofré C. Hypothyroidism. *Medicine* 2016; 12(13): 713-774.
37. Aguilera A. Esteatosis hepática no alcohólica: Una enfermedad silente. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2019; 56(6):544-549.
38. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. 3<sup>o</sup> edition, New York. Springer Verlag 2012;1-712
39. Asociación médica mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59<sup>o</sup> Asamblea General, Seúl-Corea 2008;1-6

40. Ley general de salud. N.º 26842. Concordancias: D.S. N.º 007-98-SA.  
Perú 2012.1-27

ANEXOS.

ANEXO 01



## ANEXO 02

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Tabla 01.** Matriz de Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Hipotiroidismo	Síndrome caracterizado por síntomas clínicos y bioquímicos de fallo tiroideo y deficiencia de hormona tiroidea en los tejidos diana. <sup>36</sup>	Resultados del dosaje de las hormonas tiroideas: TSH y t4 libre registrados en la historia clínica	SI  NO	Cualitativa  Nominal
Esteatosis hepática no alcohólica	Depósito de tejido adiposo en el parénquima pancreático en ausencia de exposición a ingesta de alcohol. <sup>37</sup>	Hallazgos ecográficos compatibles con el depósito de grasa en parénquima hepático	SI  NO	Cualitativa  Nominal

### ANEXO 03

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la formula estadística para 2 comparaciones de 2 proporciones.<sup>38</sup>

$$n = \frac{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}{(P_1 - P_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde:

$p_1$  = Proporción de la cohorte expuesta que desarrollo NASH

$P^2$  = Proporción de la cohorte no expuesta que desarrollo NASH

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$  para  $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.51^{12}$

$P_2 = 0.31^{12}$

Reemplazando los valores, se tiene:  $n = 94$

GRUPO EXPUESTO: (Hipotiroidismo) = 94 pacientes

GRUPO CONTROL: (No hipotiroidismo) = 94 pacientes.

**ANEXO 04**  
**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Hipotiroidismo como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Belén de Trujillo, 2019-2021.

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha..... Nº.....

**I. DATOS GENERALES:**

- 1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_
- 1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años.
- 1.3 Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )
- 1.4 Procedencia: \_\_\_\_\_

**II: VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Hipotiroidismo: Si ( ) No ( )

**III: VARIABLE DEPENDIENTE:**

Esteatosis hepática no alcohólica: Si ( ) No ( )

HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO  
Dr. Pedro Mejía Ricos  
MEDICINA INTERNA  
CMP 45852

Marco Antonio Santillán Jimenez  
MÉDICO INTERNISTA  
CMP 50761 RNE. 3251

Maylin Astrid Castillo Flores  
Médico Cirujano  
C.M.P 66589

**ANEXO 05**

**SOLICITUD DE APROBACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION DE PREGADO.**

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

**SOLICITO: APROBACION DE PROYECTO DE  
INVESTIGACION DE PREGADO.**

**SEÑORITA DRA.**

**ROSA KARINA HERNÁNDEZ BRACAMONTE**

**DIRECTORA GENERAL DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO.**

**PRESENTE**

Yo **Castillo Flores Areli Fareidy** alumna de la Universidad Cesar Vallejo, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera profesional de Medicina Humana, con DNI 70461135 y domicilio en Urb. Monserrate Mz S lote 15, N.º de celular 942562301, correo electrónico castillofloresfareidy@gmail.com con el debido respeto me presento ante usted y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el título profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho con la finalidad de que revise mi proyecto de investigación titulado: **"HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO, 2019-2021"**, para que sea desarrollado con los datos del Hospital que usted dirige.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Atentamente

Trujillo, 23 de Septiembre, 2021



**Nombre: Castillo Flores Areli Fareidy**

DNI: 70461135



## ANEXO 06

### CONSTANCIA DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO



GERENCIA REGIONAL  
DE SALUD



BICENTENARIO  
PERÚ  
LA LIBERTAD 2020

*"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"*

LA JEFA DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E  
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO  
DEJA:

## CONSTANCIA

Que la SRTA. CASTILLO FLORES ARELI FAREIDY, alumna de la Facultad de Ciencias de la Salud – Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Cesar Vallejo, ha presentado el proyecto de investigación titulado: "HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO , 2019 - 2021". Aprobado con Resolución Directoral N° 0374 – 2021 –UCV –VA-P23-S/D, revisado por el Sub Comité de investigación del Departamento de Medicina del Hospital Belén de Trujillo.

Se otorga la presente constancia a la interesada para los fines que estimen conveniente.

Trujillo, 13 de Octubre del 2021

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO  
  
Lc. ENP. JANY ALDAVE RODRIGUEZ  
OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION

## ANEXO 07

### MEMORANDO DE OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION A JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA



GERENCIA REGIONAL  
DE SALUD



BICENTENARIO  
PERÚ  
LA LIBERTAD 2020

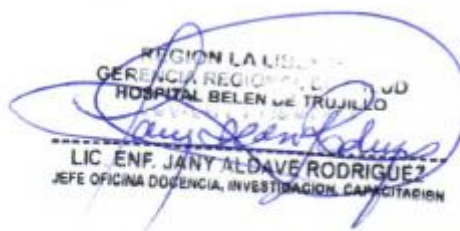
*"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"*

#### MEMORANDO N° 301 - 2021-GRLL/GGR/GS- HBT DE-OADI-UI

A : Jefe del Departamento de Medicina  
ASUNTO : Facilidades para la ejecución de proyecto  
FECHA : Trujillo, 13 de octubre del 2021

Me dirijo a usted, para solicitar facilidades a la **SRTA. CASTILLO FLORES ARELI FAREIDY**, alumna de la Facultad de Ciencias de la Salud – Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Cesar Vallejo, quien ha presentado el proyecto de investigación titulado: **"HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO , 2019 - 2021"**. Aprobado con Resolución Directoral N° 0374 – 2021 –UCV –VA-P23-S/D, revisado por el Sub Comité de Investigación de su Departamento.

Atentamente,

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO  
  
LIC. ENF. JANY ALDAVE RODRIGUEZ  
JEFE OFICINA DE DOCENCIA, INVESTIGACION, CAPACITACION

JAR /YMVV/Georgeth  
C.c.: Interesado  
Archivo.

## ANEXO 08

### MEMORANDO DE OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION A JEFE DE LA OFICINA DE ESTADISTICA E INFORMATICA- ARCHIVO CLINICO.



GERENCIA REGIONAL  
DE SALUD



"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

MEMORANDO N° 302 -2021-GRLL/GGR/GS-HBT-DE-OADI.

A : Jefe de la Oficina de Estadística e Informática – Archivo Clínico  
ASUNTO : Facilidades para la realización de proyecto de investigación  
FECHA : Trujillo, 13 de Octubre del 2021

Me dirijo a usted para solicitarle brinde facilidades a la **SRTA. CASTILLO FLORES ARELI FAREIDY**, alumna de la Facultad de Ciencias de la Salud – Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Cesar Vallejo, quien ha presentado el proyecto de investigación titulado: **"HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO , 2019 - 2021"**. Aprobado con Resolución Directoral N° 0374 – 2021 –UCV –VA-P23-S/D, revisado por el Sub Comité de Investigación del Departamento de Medicina.

Recibo de pago N° 0010219 el importe de 32.80 soles por concepto de revisión de historias clínicas.

El alumno deberá de alcanzar a la Oficina de Estadística tres copias de la relación de historias clínicas a ser usadas en forma ascendente, nombre del proyecto, nombres y apellido completo de la interesada.

Atentamente,

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO  
  
LIC. ENP. JANY ALDAVE RODRIGUEZ  
JEFE OFICINA DOCENCIA, INVESTIGACION, CAPACITACION

JAR /Georgeth  
C.c.: Interesado  
Archivo.



# ANEXO 09

## RELACION DE HISTORIAS CLINICAS CON HIPOTIROIDISMO

DIRECCION REGIONAL DE SALUD LA LIBERTAD



Registro de Procedimientos de Base

REFERENCIAL: MEMORANDO N° 289-2021-GRLL/DIGRVS-HST-DE-CAJL

PARA: Sr. CASTILLO FLORES ARELI FARESDY



### RELACION DE HISTORIAS CON CIE10 - E03.9 (CONSULTA EXTERNA)

PERIODO: Desde el año 2017 al 2021

ANCL	HCL	AÑO	HCL	ANCL	HCL	AÑO	HCL	AÑO	HCL	AÑO	HCL
82821	290430	42017	381185	12819	578809	72017	744936	32017	885081	72017	948331
72017	223349	52017	383485	12819	577473	62017	745140	112017	885485	72017	948757
12016	224705	62017	383751	52017	586079	62019	755736	42017	888885	82017	948776
112017	223409	12018	391242	12017	583240	1E+06	750867	72018	889665	72017	949120
32016	229269	22017	382148	12017	583648	12020	756388	32017	900518	82017	949583
82017	244386	12018	399662	62016	589717	1E+06	759086	22020	902274	92017	951235
12017	249141	122017	404096	32017	587564	1E+06	762031	22017	902689	52018	951255
92017	249027	52017	406789	22016	588445	62018	771878	92017	903017	92017	951839
52018	249608	22018	410280	72021	600681	12017	773852	112017	904675	122020	951796
52017	250653	12018	410723	72021	601609	72021	774116	32018	906789	102017	951778
62018	251486	102017	413418	82017	603762	72021	775154	62017	907415	92017	952736
62017	252361	62018	413882	42017	605188	32018	775250	12020	908176	102017	952712
92018	256734	62021	432386	92017	606360	32017	781841	102017	909182	112017	952729
62016	258774	52017	433801	32017	609100	12017	783135	62021	909717	102017	953252
62017	261203	62017	437710	32017	614323	12018	786272	82017	910482	102017	953340
12018	264118	72017	439048	22017	618960	12020	786638	92017	912525	42018	953389
52017	276310	32021	439689	52016	617287	52021	792502	12017	912341	112017	954790
12018	282716	62021	453309	62017	620346	1E+06	796086	112017	916080	112017	955642
92017	283143	42017	454236	32018	621919	1E+06	800736	102020	916345	122017	955729
42017	281642	42017	456884	22020	625767	82021	802196	72017	916710	122017	955772
72016	287824	102017	461019	32017	628880	22020	802339	102017	918628	122017	956609
102017	302525	22017	466118	122020	627685	42018	814937	72017	920489	22020	956587
112017	308225	62017	468580	92017	632267	1E+06	816697	92017	921180	22018	972676
62018	317630	42018	467489	32017	633616	1E+06	831032	22017	921762	22018	974785
112020	319053	42017	478685	52018	634287	62017	832300	122017	924416	32018	977289
92017	320430	62017	479913	32017	637219	42017	834089	112017	924534	12018	978586
42017	321332	22017	487315	32017	642674	12018	835135	12017	925075	12018	978676
22021	321977	72021	487649	82017	647467	62017	835118	22018	925532	12018	978699
12018	322602	72017	487663	12017	657915	92017	835737	92017	926688	32018	980215
122017	328844	92021	486259	42017	672666	92017	843330	12018	926690	102018	980782
72017	329643	42017	489385	62017	674880	92021	852799	122017	928229	62018	980794
82017	329127	42017	505118	32021	685420	52017	852881	82017	930288	42018	984382
12016	331311	12017	505281	12020	687069	1E+06	854701	42018	932061	72018	987580
52018	332252	102017	506046	12018	688064	52017	856603	32017	932078	62018	987687
62017	341882	22017	508141	22021	682989	72017	856741	52017	932749	62018	988032
72017	343809	62017	509715	102017	694648	82017	860646	52017	932969	72018	988637
22018	346934	32017	516172	42017	694841	1E+06	860805	12020	933287	72018	989628
42017	349403	62017	518118	62018	700960	42017	862536	22017	933596	92018	990485
82017	352805	62017	522388	82017	701840	62018	863772	42017	933981	12020	991032
112017	354803	92017	525025	22017	702618	42017	865664	12017	934375	92018	991494
92017	359554	22017	526075	92017	709031	12017	872240	12017	934767	102018	992568
12017	360601	112018	531284	62017	719374	12020	874183	32018	935686	92018	993011
42017	360671	22017	535112	102017	719961	62017	876167	62017	940279	102021	993655
12020	366354	62017	538637	112018	712013	12021	877091	52017	940499	112018	994785
82017	367480	32017	546018	12020	712429	12020	876186	32017	941080	112018	996678
22017	367864	12018	548517	92017	722071	12018	880679	42017	941311	112018	997064
52017	370036	72017	552988	12017	728689	52017	881486	122017	944441	22020	997480
62018	371654	52017	554369	42017	730219	12017	885536	72017	944689	32020	997481
102018	371735	12020	562886	12018	732793	1E+06	891643	52017	945041	22020	997475
122020	372006	62017	563236	102017	733199	82017	891880	52021	945290	92021	1012850
72021	372076	122017	570677	42017	735429	1E+06	892509	32018	945526	62021	1014148
122018	372311	12018	572023	122017	738575	22018	893075	62017	946784	92021	1015677
42017	372345	32018	573929	32017	744743	12020	893833	102017	946773	82021	1017217
102017	378601	42017	574222	82017	744960	72018	894096	92017	948332	92021	1019821

FUENTE: Base de Datos del Sistema IRISolerPlus.

Fecha de Ejecución: 13/05/2021

**HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO**  
*Carlos N. Falla Cabanillas*  
**Carlos N. Falla Cabanillas**  
 Jefe de Archivo Clínico

# ANEXO 10

## RELACION DE HISTORIAS CLINICAS CON ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA

DIRECCION REGIONAL DE SALUD DE LA UNIÓN



Unión, Área de Procesamiento de Datos

REFERENCIA: MEMORANDO N° 280-2021-GR/LIGORIGS-HST-DS-DAE1

PARA: Srta. CASTILLO FLORES AREU FAREDY



### RELACION DE HISTORIAS CON CIE10 = K76.0 (CONSULTA EXTERNA)

PERIODO: Desde el año 2018 al 2021

AÑO	HCL	AÑO	HCL	AÑO	HCL	AÑO	HCL	AÑO	HCL	AÑO	HCL
22019	505118	32019	651366	22020	764860	82019	843608	42019	840234	82019	870508
12019	808183	40019	837982	22018	768219	22018	845843	22019	840462	22019	841288
12020	507231	92019	841166	22019	768908	1E+05	848617	12019	841118	82019	871388
22019	808418	12018	845460	72019	767220	12020	851030	42018	841168	102019	872538
82019	808882	12018	848022	82018	767239	42018	851488	102019	843085	72019	872953
42018	813881	92018	847304	42018	767484	82019	851888	112020	845478	112019	873401
22018	814385	12019	847487	82018	771495	82019	855488	82019	848847	72019	878048
72018	815981	72018	848047	52021	771978	32019	855807	12018	848543	12019	878144
112018	818783	50018	853048	12019	772160	12019	858977	82019	847038	12019	877067
12019	819081	82018	853734	52019	773678	72019	860184	22019	848218	22019	877272
182019	820580	82018	853888	22019	778743	12018	860982	82018	848448	22019	881164
32019	820980	82018	861753	92019	784393	12018	865888	22018	848688	22019	881177
32018	821378	72018	863757	12018	784842	12020	870237	82019	852103	32019	880887
82018	828428	22019	868932	82019	784888	82020	873082	112018	852228	32019	881047
82021	831713	50019	877103	82018	784763	72021	877081	82019	853328	82019	881473
32018	834088	22018	877778	82019	785708	82019	877988	122019	853332	82020	882628
112018	838675	32018	878904	42018	787098	22019	878227	82018	853788	82019	884018
32019	838978	60019	880188	102019	787198	42019	879134	22018	854578	112019	884303
82019	838988	72018	881092	122019	788118	82018	879181	32018	855157	32019	884418
112019	843183	32018	881713	102019	788861	32019	879688	32018	856313	82019	885067
52019	848781	112018	882314	72018	788961	1E+05	883288	12018	857198	22020	885828
72018	851882	82019	883028	32019	788700	42019	885711	122018	858081	12020	886288
42019	852453	50018	883974	72019	788968	82018	884383	42018	857408	72019	886367
72019	853738	90019	887075	192019	800338	42019	885671	12018	857722	72019	886852
112018	858870	122018	887881	32020	802804	82018	881381	22018	857738	72019	886951
72018	860529	60019	881781	22020	803074	52018	882085	82019	857753	12020	886383
82018	860852	52018	882358	82019	803952	82018	882685	32018	858138	112019	881420
42018	861881	32020	883672	82018	804308	32018	883172	22018	858312	22020	881981
182019	871888	12018	884078	82019	804858	12018	883234	22018	858708	102019	882278
12018	878417	52018	885251	42018	818862	12019	883234	32018	858881	12020	882418
42018	879280	102018	886472	102018	811747	72018	883281	32018	858288	122019	883858
12020	880300	102019	886913	22020	811802	82019	883711	32018	858803	122019	884748
112018	883216	12019	886938	82018	813288	72019	883781	32018	858867	112018	887144
72018	883788	102019	888388	122019	815514	32019	883882	32018	858883	32020	887700
72019	884982	50018	887028	22020	816244	1E+05	881879	82018	858287	182020	1083150
42019	885228	60019	710329	32019	818838	42019	881984	72018	860534	82021	1085884
22019	885188	22018	712588	52018	817253	32018	881975	52018	860553	52021	1088217
22018	886380	80018	719509	72019	817988	32019	882284	32018	860582	52021	1012822
182019	888520	90019	719710	42018	818778	42018	882884	82018	861388		
12018	887035	12019	720880	22018	828717	52018	883125	82018	862338		
42019	888830	22020	723585	12018	828208	22019	883215	82018	862913		
52018	888888	82018	729889	82019	828683	72018	883870	52018	862985		
22019	889380	30018	727485	42018	832329	52018	883889	52018	863279		
22019	811121	122019	728385	62019	834218	22019	883812	52018	863347		
12019	814880	12018	730382	32018	834648	82018	883882	52019	863348		
22020	817078	112018	740888	102018	835105	22018	883489	72018	863374		
82018	819125	22019	743435	22018	838487	62018	883782	62018	863329		
112018	820525	90018	745884	42018	843888	12020	883687	62018	863374		
32018	821679	62018	754041	112018	843880	62018	884481	22020	864388		
32019	823059	30019	754880	82018	841986	82019	884033	92018	864844		
82018	824472	12018	757078	82018	841648	82018	884181	72018	864845		
102019	827185	60018	758843	82019	842218	72018	884708	82018	864847		
42019	828578	30018	758358	82018	842558	1E+05	884888	82018	868080		
82018	831246	90018	762412	32018	842802	82018	884982	52019	868384		

FUENTE: Base de Datos del Sistema SISColoPlus.

Fecha de Elaboración: 12/01/2021

HOSPITAL GENERAL DE TUMACO  
 Carlos N. Fajalva Cordero  
 Jefe de Archivo Clínico