

Disfunción tiroidea oculta en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática

Occult thyroid dysfunction in
outpatients with liver cirrhosis

Nayeli Ortiz-Olvera^{1a}, Araceli Muñoz-Bautista^{1b}, Mario Molina-Ayala^{2c}, Rita A. Gómez-Díaz^{3d}, Segundo Morán-Villota^{4e}

Resumen

Introducción: se han identificado diversas alteraciones en la función tiroidea en pacientes con cirrosis hepática (CH).

Objetivo: hacer un cribado de enfermedad tiroidea en pacientes adultos con CH.

Material y métodos: estudio transversal. Se midieron los niveles séricos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tetrayodotironina libre (T4) y se compararon según la etiología de la cirrosis, el sexo, el modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y la clase de Child-Pugh (C-P).

Resultados: la etiología más frecuente fue el virus de la hepatitis C (45%), seguida de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (17%). Encontramos disfunción tiroidea en el 36% de los pacientes. La alteración más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico (34%). Los pacientes con cirrosis inducida por alcohol presentaron la frecuencia más alta de hipotiroidismo subclínico (45%) y los niveles de TSH fueron más altos en pacientes con cirrosis por enfermedad autoinmune y en aquellos con cirrosis inducida por alcohol.

Conclusiones: no encontramos correlación entre los niveles de hormonas tiroideas, la edad, la puntuación MELD o C-P. Nuestros resultados mostraron que la disfunción tiroidea primaria oculta es frecuente en pacientes ambulatorios con CH, independientemente de la edad, etiología o reserva hepática. El hipotiroidismo subclínico fue la principal alteración y se presentó con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis inducida por alcohol. Son necesarios estudios longitudinales para conocer el impacto del hipotiroidismo subclínico en la evolución clínica de los pacientes con cirrosis.

Abstract

Background: Several alterations in thyroid function have been identified in patients with liver cirrhosis (LC).

Objective: To carry out a thyroid disease screening in adult patients with LC.

Material and methods: A cross-sectional study. Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free-tetraiodothyronine (T4) were measured, and compared according to cirrhosis etiology, sex, model of end-stage liver disease (MELD) score, and Child-Pugh (C-P) class.

Results: The most frequent etiology was hepatitis C virus (45%), followed by non-alcoholic fatty liver-disease (17%). We found thyroid dysfunction in 36% of the patients. The most frequent alteration was subclinical hypothyroidism (34%). Patients with alcohol-induced cirrhosis had the highest frequency of subclinical hypothyroidism (45%) and TSH levels were higher in patients with cirrhosis due to autoimmune disease and in those with alcohol-induced cirrhosis.

Conclusion: We found no correlation between thyroid hormone levels, age, MELD score, or C-P. Our results showed that occult primary thyroid dysfunction is frequent in outpatients with LC, regardless of age, etiology, or liver reserve. Subclinical hypothyroidism was the main alteration and presented more frequently in patients with alcohol-induced cirrhosis. Longitudinal studies are needed to know the impact of subclinical hypothyroidism on the clinical progression of patients with cirrhosis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Gastroenterología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Endocrinología. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-3406-2918^a, 0000-0001-8520-4675^b, 0009-0005-7917-4701^c, 0000-0002-2191-4931^d, 0000-0001-6833-2392^e

Palabras clave
Cirrosis Hepática
Estudios Transversales
Hipotiroidismo
Hepatitis C
Hepatitis Autoinmune

Keywords
Liver Cirrhosis
Cross-Sectional Studies
Hypothyroidism
Hepatitis C
Hepatitis, Autoimmune

Fecha de recibido: 03/08/2023

Fecha de aceptado: 21/09/2023

Comunicación con:

Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera
✉ nayelxoortiz@yahoo.com.mx
☎ 55 5627 6900, extensión 21565

Cómo citar este artículo: Ortiz-Olvera N, Muñoz-Bautista A, Molina-Ayala M, *et al.* Disfunción tiroidea oculta en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5575. doi: 10.5281/zenodo.10814357

Introducción

El hígado y el sistema endócrino tienen una relación compleja y bidireccional. Los trastornos endócrinos asociados con mayor frecuencia a enfermedades hepáticas son diabetes mellitus, disfunción tiroidea y disfunción gonadal. El hígado tiene un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas y es el órgano más importante para la conversión periférica de tetraiodotironina (T4) a triiodotironina (T3) por la deiodinasa.^{1,2}

Se han descrito diferentes alteraciones de la función tiroidea en pacientes con cirrosis hepática (CH). El hallazgo más consistente es la disminución de T3 total y T3 libre en plasma; la T4 libre (T4L) y la hormona estimulante de tiroides (TSH) suelen no modificarse por la enfermedad hepática.^{3,4} Las alteraciones en la concentración de hormonas tiroideas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática y se han utilizado como marcadores de pronóstico, por lo que se ha sugerido que la medición de T4L y TSH puede descartar disfunción tiroidea coexistente.⁵ Sin embargo, la información sobre la frecuencia de disfunción tiroidea primaria en pacientes con cirrosis es todavía escasa. Se ha informado que la concentración de alanino aminotransferasa (ALT), la prevalencia de la enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHGDM) y la evaluación del modelo de homeostasis 2 (HOMA2- IR) aumentan en paralelo con los grados crecientes de hipotiroidismo.^{6,7} También se ha sugerido que las alteraciones de la tiroides afectan al hígado por medio del estrés oxidativo o de alteraciones mitocondriales.^{8,9,10,11} Sin embargo, no se ha establecido un cribado para detectar enfermedades tiroideas en pacientes con CH.^{12,13} El objetivo principal de nuestro estudio fue hacer un tamizaje para enfermedades tiroideas en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática de diversa etiología.

Material y métodos

Estudio transversal

Incluimos a pacientes adultos con diagnóstico de CH, de cualquier etiología, que acudieron de manera ambulatoria (entre enero de 2013 y diciembre de 2017) a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación (folio 2013-3601-75) y se hizo con apego a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Se incluyeron para el análisis todos los pacientes con cirrosis, Child-Pugh A y B, que contaban con la medición en plasma de hormonas tiroideas (TSH y T4 libre), además de los siguientes

parámetros bioquímicos y hematológicos: aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubina, índice internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés), tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina (FA), albúmina sérica, IgG, IgA, IgM, colesterol total, triglicéridos, glucosa, creatinina, lípidos y electrolitos, recuento de plaquetas, leucocitos y hemoglobina.

Excluimos a pacientes con cualquier descompensación aguda de la cirrosis (hemorragia variceal, encefalopatía hepática, proceso infeccioso, insuficiencia renal aguda [IRA], síndrome hepatorenal y hepatocarcinoma); historia de enfermedad tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo o terapia de reemplazo de hormonas tiroideas) previa al diagnóstico de cirrosis; historia de alteraciones hematológicas u otras enfermedades sistémicas graves; historia de cáncer de tiroides, otras enfermedades oncológicas, enfermedades hipotálamo-hipofisarias (tumor, cirugía), enfermedades infiltrativas y radioterapia hipofisaria. Los pacientes con cirrosis por virus de hepatitis C (VHC) expuestos previamente a interferón-alfa también fueron excluidos.

Protocolo de evaluación clínica y de laboratorio

El diagnóstico de CH fue establecido por criterios clínicos, bioquímicos, ecográficos, endoscópicos y en algunos casos se confirmó mediante biopsia hepática. Para establecer la etiología de la cirrosis se utilizaron los siguientes criterios: infección por VHC por la presencia de anticuerpos o carga viral positiva (RNA-HCV), sin tratamiento previo; etiología alcohólica cuando se documentaron antecedentes de ingesta de etanol > 30 g/día por un periodo mínimo de 10 años, asociado a marcadores negativos para autoinmunidad e infección para virus de hepatitis B (VHB) y VHC; colangitis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune (HAI) cuando los marcadores inmunológicos (anticuerpos antimitocondriales, antinucleares y antimúsculo) fueron positivos; colangitis esclerosante primaria (CEP) ante la presencia de colestasis, estenosis multifocal difusa del árbol biliar intra- y extrahepática, con fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares; cirrosis biliar secundaria (CBS) ante la presencia de una obstrucción crónica de la vía biliar extrahepática; EHGDM basada en antecedentes, factores de riesgo y la ausencia de otros factores etiológicos. Se consideró cirrosis criptogénica cuando con base en la historia clínica y los estudios de laboratorio no fue posible identificar la causa de la cirrosis.¹⁴ La severidad de la cirrosis fue evaluada con la escala de Child-Pugh (C-P) y el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD).

Definición de disfunción tiroidea

Se definió como *hipotiroidismo subclínico* cuando los niveles séricos de TSH ≥ 4.5 mUI/L, con T4 normal (0.6-1.6 ng/dL); *hipotiroidismo primario* cuando la TSH fue ≥ 4.5 mUI/L, con nivel bajo de T4; *función tiroidea normal-baja* por nivel de TSH alta (2.5- 4.5 mUI/mL) o T4 libre baja; *eutiroides dentro del rango de referencia* (TSH, 0.45-4.5 mUI/mL; T4, 0.6-1.6 ng/dL); y *función tiroidea estrictamente normal* con TSH de 0.45 a 2.5 mUI/mL y nivel de T4 normal. *Hipertiroidismo con T4 alta* (> 1.6 ng/dL) y *TSH baja* (≤ 0.05). La medición de T4 se hizo por medio de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) y TSH con quimioluminiscencia de segunda generación (Covance).

Índice triglicéridos/glucosa

Para estimar el estado de resistencia a la insulina, se calculó el índice triglicéridos/glucosa (TyG) con la siguiente fórmula: $TyG = \ln [TG (mg/dL) \times \text{fasting glucose} (mg/dL)/2]$.¹⁵

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como mediana (rango) y las variables categóricas como frecuencias (porcentajes). Las variables cualitativas se evaluaron con prueba de chi cuadrada, prueba F y prueba de Z. La comparación de parámetros cuantitativos se hizo utilizando pruebas no paramétricas con Wilcoxon y Kruskal-Wallis para evaluar la diferencia entre medianas. El coeficiente de correlación de Spearman fue obtenido para evaluar la relación entre variables discretas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. El análisis se hizo con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 25.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

Incluimos 120 pacientes cirróticos (75 mujeres), la mediana de edad fue de 58 años (21-85) y el índice de masa muscular (IMC) fue de 27.1 (18.8-43.2); la etiología más frecuente fue VHC en 45% ($n = 54$), seguida por la EHGDM en 17% ($n = 21$) y hepatitis autoinmune en 15% ($n = 18$). De acuerdo con la clasificación de C-P la mayoría de los pacientes se encontraban en A ($n = 79$), cuadro I. El 26% de la población tenía el antecedente de diabetes mellitus, con predominio en el grupo de pacientes con cirrosis por alcohol (32%) y criptogénica (30%).

La medición de hormonas tiroideas fue normal en 64% (77/120) de los pacientes. La alteración más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico en 34%, como se muestra en el cuadro II. La disfunción tiroidea predominó en mujeres, en una relación 2:1. De 29 mujeres con disfunción tiroidea, 27 presentaron hipotiroidismo subclínico: una tuvo hipotiroidismo primario y otra hipertiroidismo. En el grupo de los hombres, 14 tuvieron hipotiroidismo subclínico.

En los pacientes con cirrosis por consumo excesivo de alcohol, se presentó la frecuencia más alta de hipotiroidismo subclínico (45%), seguida por las enfermedades autoinmunes (38%), VHC (34%) y EHGDM (33%).

Solo encontramos un caso de hipertiroidismo, el cual estuvo asociado a hepatitis autoinmune (cuadro II).

Los niveles de TSH fueron mayores en los pacientes con enfermedades autoinmunes y debido al alcohol. Según la escala de C-P, la mediana de T4 y TSH fue similar en los 2 grupos (cuadro III). No encontramos correlación entre los niveles de hormonas tiroideas, edad, el puntaje de la MELD y de C-P.

Cuadro I Características basales de la población

	Viral ($n = 54$)	EHGDM ($n = 21$)	Autoinmune ($n = 18$)	Criptogénica ($n = 14$)	OH ($n = 10$)	Otras ($n = 3$)	p^*
	$n, F/M$	$n, F/M$	$n, F/M$	$n, F/M$	$n, F/M$	$n, F/M$	
Sexo	32/22	14/7	18/0	8/6	0/10	3/0	0.001
Child-Pugh A/B	40/14	14/7	11/7	7/7	5/5	2/1	0.76
	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	
Edad	57 (32-83)	58 (38-79)	60.5 (21-79)	51 (37-67)	70 (55-85)	65 (32-68)	0.89
IMC	26.7 (19.1-38.9)	31.2 (20.4-43.2)	22.4 (18.8 -37.5)	27.4 (21.6-33.3)	29.3 (20.9-37.6)	22.7 (22.6-27.2)	0.04
MELD	6 (0-23)	5 (0-12)	6 (0-17)	7 (0-15)	9.5 (3-14)	4 (4-5)	0.016

EHGDM: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; OH: alcohólico; F: femenino; M: masculino; Med: mediana; RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; MELD: modelo para enfermedad hepática en etapa terminal

*Se empleó prueba de Kruskal-Wallis

Cuadro II Hallazgos en las pruebas de función tiroidea en la población general

	Viral	EHGDM	Autoinmune	Criptogénica	OH	Otras	p*
	n = 54	n = 21	n = 18	n = 14	n = 10	n = 3	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Eutiroidismo	35 (64.8)	14 (66.7)	10 (55.6)	10 (71.4)	5 (50)	3 (100)	0.6
Hipotiroidismo subclínico	19 (35.2)	7 (33.3)	7 (38.8)	3 (21.4)	5 (50)	0	0.68
Hipotiroidismo primario	0	0	0	1 (7.2)	0	0	-
Hipertiroidismo	0	0	1 (5.6)	0	0	0	-

EHGDM: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; OH: alcohólico

*Se usó prueba Z o F

Cuadro III Resultados de las pruebas de laboratorio de la población de estudio por grupo etiológico

	Viral	EHGDM	Autoinmune	Criptogénica	OH	Otros	p*
	(n = 54)	(n = 21)	(n = 18)	(n = 14)	(n = 10)	(n = 3)	
Glucosa (mg/dL)	00 (76-402)	107 (84-266)	92 (77-159)	99 (80-300)	136 (94-262)	157 (89-243)	0.11
Bilirrubina total (mg/dL)	1.2 (0.5-19.3)	0.97 (0.5-3.7)	1.2 (0.3-5.2)	1.3 (0.5-8.1)	1.1 (0.7-1.9)	1.2 (1-4.4)	0.9
Albumina (g/dL)	3.8 (2.2-4.9)	2.9 (1.8-4.6)	3.5 (2.4-4.9)	3.7 (2.7-4.3)	4 (2.3-4.9)	3.5 (2.6-4.8)	0.20
INR	1.18 (0.9-1.5)	1.18 (1.1-1.4)	1.15 (0.9-4.2)	1.22 (1.1-1.4)	1.3 (1.1-1.6)	1.12 (1.1-1.1)	0.51
TSH mIU/L, mediana (rango)	3.4 (0.5-11.7)	2.9 (1 -67.4)	4.2 (0.01-8)	3.2 (1.2-92.8)	4.2 (0.58-7.6)	1.7 (0.5-1.9)	0.52
T4 libre ng/dL, mediana (rango)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.7-2.5)	1.16 (0.9-2.1)	1.26 (0.5-3.9)	1.24 (1.0-1.4)	1.1 (0.9-1.3)	0.27

EHGDM: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; OH: alcohólico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl-transferasa; INR: razón internacional normalizada; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

*Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis

La media del índice TyG fue de 8.5 (\pm 1.4) en la población total. No hubo diferencia significativa en el índice TyG al comparar pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico, ni en la frecuencia de diabetes mellitus. Sin embargo, al comparar por género, encontramos que los hombres con hipotiroidismo tienen un TyG de 9.3 frente a 8.7 de los eutiroides ($p = 0.05$); y al comparar por grupo etiológico, encontramos un TyG > 8.8 en cirrosis por alcohol y criptogénica.

Discusión

En nuestro estudio, encontramos que el 36% de los pacientes con cirrosis que reciben atención ambulatoria presentan alteraciones en la función tiroidea. El hipotiroidismo subclínico es la alteración más frecuente, presente en el 34% de la población estudiada, con predominio en mujeres, independientemente de la edad, etiología de la cirrosis y clase funcional.

Con base en encuestas epidemiológicas, la prevalencia general de hipotiroidismo subclínico va del 2 al 21%, con predominio en mujeres, en una relación de 10:1.¹⁶ En

México en población adulta, la prevalencia global estimada de disfunción tiroidea es de 23.7%.¹⁷ Piantanida *et al.* evaluaron pacientes con enfermedades crónicas del hígado, y encontraron una frecuencia de disfunción tiroidea del 10 al 25%.¹⁸ En otras series, el hallazgo más consistente fue la disminución de T3 total y libre, presente en hasta el 41% de los cirróticos;⁵ el hipotiroidismo subclínico se reportó del 20 al 62%. Las diferencias en la frecuencia reportada probablemente estén relacionadas con el diseño de los estudios, el tamaño de muestra o los sesgos de selección.^{5,19} Se ha descrito en pacientes con cirrosis, que los niveles de TSH presentan una respuesta inapropiada a hormona liberadora de tiotropina (HLT) y a los niveles de T3 y T4 libres, lo cual puede sugerir un hipotiroidismo central; sin embargo, este hallazgo fue descrito en pacientes cirróticos gravemente descompensados y no está claro si los cambios en las pruebas de función tiroidea podrían atribuirse solo a la cirrosis.^{5,20} En el presente estudio, solo incluimos pacientes clínicamente estables en un entorno ambulatorio; de esta manera, las pruebas de función tiroidea solo se verían influidas por el posible cambio en el metabolismo de las hormonas tiroideas en la cirrosis hepática, y encontramos que el 34% de los pacientes cirróticos ambulatorios presen-

tan hipotiroidismo subclínico. Si se consideran los niveles séricos de TSH ≥ 4.5 mUI/L y T4 normal, esta frecuencia es mayor que la referida en población general, pero similar a lo descrito en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, con predominio en mujeres en una relación 2:1.

Las pruebas de función tiroidea se han propuesto como un marcador pronóstico de la enfermedad hepática, ya que el hígado juega un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas, debido a la síntesis de proteínas de unión a la hormona tiroidea y el metabolismo periférico de T4 y T3. Asimismo, las hormonas tiroideas desempeñan un papel crucial para la función hepática normal y el metabolismo de la bilirrubina. Las alteraciones en la función tiroidea pueden conducir a la disfunción hepática y, por el contrario, diversas enfermedades hepáticas pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas.²¹ Las enfermedades del hígado asociadas a disfunción tiroidea son la EHGDM, enfermedades autoinmunes del hígado (CBP, HAI y CEP) y la hepatitis crónica por VHC.²¹

En este estudio encontramos que la cirrosis por alcohol y la de origen autoinmune, se asocian con mayor frecuencia a disfunción tiroidea, con predominio de hipotiroidismo subclínico presente en 38% de los cirróticos por CBP y HAI, una frecuencia mayor que la referida en otras series, y un caso de hipertiroidismo asociado a HAI. De las enfermedades autoinmunes, se reporta que la CBP se asocia con mayor frecuencia a enfermedad tiroidea autoinmune en 15-20%, entre ellas la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo.^{22,23} La hepatitis autoinmune se asocia con hipotiroidismo en 12% y enfermedad de Graves en 6%.²⁴ La colangitis esclerosante primaria se asocia con enfermedad de Graves, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis de Riedel, con una prevalencia del 11%.^{25,26} Vincken *et al.* no encontraron una mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes cirróticos, evaluada mediante la medición de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (Ac-TPO). Por tanto, es probable que la disfunción hepática no influya en la aparición de autoinmunidad tiroidea.⁴

En nuestra serie, el 50% de los pacientes (todos hombres) con cirrosis por consumo excesivo de alcohol presentaron hipotiroidismo subclínico, independientemente de la edad, grado de insuficiencia hepática, niveles de GGT, AST y bilirrubinas. Lo anterior obliga a descartar daño crónico en la glándula tiroides a consecuencia del abuso crónico de alcohol, y no solo como un marcador de ingesta activa de alcohol. El mal funcionamiento del hígado inducido por alcohol afecta a la glándula tiroides, debido a que el alcohol causa una supresión moderada de los niveles séricos de T4 con supresión significativa en los niveles de T3. Además, las personas con abuso de alcohol pueden presentar un "síndrome de eutiroidismo enfermo", evidenciado por niveles

bajos de T3, niveles altos de T3 inversa (rT3) y niveles normales de T4. El abuso en la ingesta de alcohol, especialmente cuando hay dependencia, condiciona una respuesta atenuada de TSH a la estimulación de la HLT. Esto se correlaciona con disminución en los niveles circulantes de T3 y T4 libres. Cabe destacar que estas alteraciones endócrinas vuelven a la normalidad tras la abstinencia, pero recurren tras la ingesta de alcohol. También se describe que el alcohol reduce el volumen tiroideo e incrementa la probabilidad de fibrosis tiroidea.^{27,28}

En pacientes con EHGDM, la prevalencia de hipotiroidismo se reporta del 15.2 al 36.3%. Zeng *et al.* informaron que el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente para enfermedad hepática grasa no alcohólica, independientemente de los factores de riesgo metabólicos conocidos,⁶ probablemente debido a que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el metabolismo de lípidos y la función mitocondrial del hígado.¹¹ En nuestra población encontramos una frecuencia de 33% de hipotiroidismo subclínico en pacientes con cirrosis por EHGDM.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico no presentaron deterioro significativo en el metabolismo de los hidratos de carbono, con base en el TyG y la frecuencia de diabetes mellitus; sin embargo, los pacientes con cirrosis por alcohol y criptogénica presentaron un TyG elevado, ante lo cual sugerimos se debe establecer vigilancia periódica para poder intervenir oportunamente en caso del deterioro en el control de la glucosa o de la función tiroidea.¹⁵ En los pacientes con cirrosis criptogénica, a pesar de no contar con más de un factor de riesgo metabólico, la presencia del TyG elevado sugiere mayor resistencia a la insulina y probablemente la etiología de la cirrosis en estos pacientes sea la enfermedad metabólica por hígado graso no alcohólico.

La hepatitis crónica, causada por el VHC, es un problema de salud mundial y en nuestra población fue la causa más frecuente de cirrosis. Además de las complicaciones hepáticas, el VHC puede inducir al desarrollo de varias enfermedades autoinmunes y se relaciona directamente con disfunción tiroidea. Esto confiere una prevalencia casi 2 veces mayor de inducción de autoanticuerpos tiroideos, y una prevalencia 3 veces mayor de hipotiroidismo en pacientes no tratados en comparación con los controles sin VHC.²⁹ En pacientes con VHC sin tratamiento previo, la frecuencia reportada de disfunción tiroidea es del 10 al 15%, con alta prevalencia de autoanticuerpos IgM anti-globulina (8-48%), anti-tiroglobulina (17%) y anti-peroxidasa (21%), y la incidencia de hipotiroidismo referida es del 9%.^{29,30} Por lo anterior, se recomienda la medición de hormonas tiroideas y la búsqueda de autoanticuerpos tiroideos durante el curso de la infección crónica por VHC, independientemente del estadio de la enfermedad y del tratamiento.³⁰ En nuestros

pacientes cirróticos, no expuestos previamente a INF-alfa, encontramos alta frecuencia de hipotiroidismo subclínico del 34% y un caso de hipotiroidismo primario, y consideramos que la afección tiroidea es una manifestación extrahepática del VHC. Decidimos no incluir a los pacientes previamente tratados con INF-alfa debido al efecto que puede causar sobre el sistema inmunológico, el cual puede conducir al desarrollo de autoinmunidad y causar disfunción tiroidea, e incluso se describe toxicidad directa del INF-alfa sobre la tiroides;^{29,30} por lo anterior, al excluir a estos pacientes se puede sugerir que el hipotiroidismo subclínico en nuestra serie podría estar relacionado con el efecto extrahepático del VHC.

Las limitaciones del estudio son la naturaleza transversal del tamizaje, que no incluyó la medición de los anticuerpos antitiroideos, y el número reducido de pacientes para cada grupo etiológico.

Referencias

1. Harb S, Garg MK, Puri P, et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(1):89-94. doi: 10.4103/2230-8210.131761
2. Iantana E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:885-99. doi: 10.1007/s40618-020-01208-6
3. Thilak MR, Shetty SM, Kotian CM, et al. Serum total triiodothyronine (T3) as a predictor of mortality and morbidity in critically ill patients and its correlation of predictability with acute physiology and chronic health evaluation II score: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2021;11(2):61-6. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_88_20
4. Vincken S, Reynaert H, Schiettecatte J, et al. Liver cirrhosis and thyroid function: Friend or foe? *Acta Clin Belg.* 2017;72(2):85-90. doi: 10.1080/17843286.2016.1215641
5. Puneekar P, Sharma AK, Jain A. A Study of Thyroid Dysfunction in Cirrhosis of Liver and Correlation with Severity of Liver Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):645-50. doi: 10.4103/ijem.IJEM_25_18
6. Zeng X, Li B, Zou Y. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(17):e25738. doi: 10.1097/MD.00000000000025738
7. Garduño-García JJ, Alvirde-García U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):273-8. doi: 10.1530/EJE-10-0312
8. Ruggeri RM, Giovanazzo S, Barbalace MC, et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2021;31(1):96-105. doi: 10.1089/thy.2020.0299
9. Anase DM, Gosav EM, Neculae E, et al. Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5927. doi: 10.3390/ijms21165927
10. Kim D, Kim W, Joo SK, et al. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

Conclusiones

Con base en nuestros resultados, podemos concluir que la disfunción tiroidea oculta es frecuente en pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la etiología y la reserva hepática, presente en una tercera parte de los pacientes con cirrosis. El hipotiroidismo subclínico es la principal alteración, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis por alcohol. Se requieren estudios longitudinales para conocer el impacto del hipotiroidismo subclínico en la evolución clínica de los pacientes con cirrosis.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

21. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Endocrine diseases and the liver. *Clin Liver Dis.* 2011;15(1):55-67. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.008
22. Parés A. Primary biliary cholangitis. *Med Clin (Barc).* 2018;151(6):242-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.021
23. Nieri S, Riccardo GG, Salvadori G, et al. Primary biliary cirrhosis and Graves' disease. *J Clin Gastroenterol.* 1985;7(5):434-7. doi: 10.1097/00004836-198510000-00014
24. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, et al. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019:9437043. doi: 10.1155/2019/9437043
25. Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3195-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03292.x
26. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2009;29(7):1094-100. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02003.x
27. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res.* 2017;38(2):255-76.
28. Papineni JK, Pinnelli VBK, Davanum R. Thyroid Hormone Levels in Chronic Alcoholic Liver Disease Patients Before and After Treatment. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):BC13-16. doi: 10.7860/JCDR/2017/24552.10276
29. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(6):1017-23. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05690.x
30. Rashed YK, Khalaf FA, Kotb SE. Thyroid disturbances in children treated with combined pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(2):52-5. doi: 10.3345/kjp.2018.07150