



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
"DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

TITULO

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPATICA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. ARACELI MUÑOZ BAUTISTA

TUTOR DE TESIS: **DRA. NAYELI XOCHQUETZAL ORTIZ OLVERA**

ASESOR DE TESIS: **DR. MARIO MOLINA AYALA**



MEXICO, D. F.

JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI “BERNARDO SEPÚLVEDA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DIVISIÓN DE GASTROENTEROLOGIA**

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA**

Dra. Araceli Muñoz Bautista ¹
(Residente de Gastroenterología)

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera ¹
(Tutor de tesis)

Dr. Mario Molina Ayala ²
(Asesor de tesis)

Dra. Rosalba Moreno Alcantar ¹
(Jefe de Servicio Gastroenterología)

Servicio de Gastroenterología¹, Servicio de Endocrinología², UMAE Hospital de
Especialidades CMN, Siglo XXI, IMSS.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**DOCTORA
DIANA G.MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA
ROSALBA MORENO ALCANTAR
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTETOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA
NAXELI XOQUIQUETZAL ORTIZ OLVERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR
MARIO MOLINA AYALA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por permitirme vivir y tener un cuerpo y una mente sana. Además de infinitas bendiciones en la vida entre las principales a Amelié la cual me genera felicidad con solo pensarla y a Giuseppe al cual agradezco su amor, su paciencia y su apoyo.

*A mis padres y hermanos por su amor, consejos, paciencia, ayuda, comprensión, etc.
que no terminaría de describir.*

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecer sus enseñanzas, consejos, amistad, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí y por todo lo que me han brindado.

Gracias

Araceli Muñoz Bautista

Julio 2013.

INDICE

TITULO.....	6
RESUMEN.....	7
INTRODUCCION.....	11
JUSTIFICACION.....	18
PLANTEAMIENTO DELPROBLEMA.....	20
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

TÍTULO:

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA**

PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

R E S U M E N:

Antecedentes: El hígado juega un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas, siendo los principales: metabolismo, conjugación, excreción, desyodación periférica y síntesis de proteínas plasmáticas. Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo basal de todas las células, incluyendo a los hepatocitos; las alteraciones en la función tiroidea puede conducir a la disfunción hepática, y por el contrario, diversas enfermedades hepáticas pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas. Las enfermedades hepáticas y los trastornos endocrinos son comunes en la población en general, tienen una relación compleja y bidireccional. Ciertas enfermedades hepáticas son más comúnmente asociados con los trastornos endocrinos, incluida la enfermedad de hígado graso no alcohólico, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y también las hepatitis virales; se ha reportado asociación de la hepatitis C con diabetes y disfunción tiroidea. La disfunción tiroidea se define como la concentración de niveles anormales de T4 libre y de TSH en suero

Objetivo: Conocer la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con cirrosis hepática del Hospital de Especialidades del CMN SXXI en la última década.

Material y métodos: Estudio transversal. Se evaluarán todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, independientemente de la etiología y clase funcional, se incluirán hombres y mujeres, ≥ 18 años, que cuenten con reporte de pruebas de función tiroidea realizadas durante su seguimiento. Los pacientes con historia de enfermedad tiroidea como hipertiroidismo, hipotiroidismo o terapia de reemplazo de la

función tiroidea y cáncer de tiroides, previo al diagnóstico de cirrosis; pacientes con historia de enfermedades oncológicas, alteraciones hematológicas u otras enfermedades sistémicas graves, enfermedades hipotálamo hipofisarias (tumor, cirugía), enfermedades infiltrativas o radioterapia hipofisaria serán excluidos. Se eliminarán del análisis los pacientes que no tengan alguna de las pruebas diagnósticas al final del estudio.

Análisis estadístico: Se utilizará estadística descriptiva para las variables demográficas y clínicas. Los resultados se describirán en términos de promedios (\pm desviación estándar) y porcentajes. Se calculará la prevalencia de disfunción tiroidea con intervalo de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararan entre grupos con prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararan utilizando pruebas paramétrica o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se considerará estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizará utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Resultados: La edad promedio fue de 57.3 (± 11.2), y el 68.2% fueron mujeres. La prevalencia de DT fue del 27%. Las características basales se muestran en tabla 1.

Variables	Eutiroideos (n=78)	Hipotiroidismo subclínico (n=19)	Hipotiroidismo manifiesto (n=9)	Hipertiroidismo (n=1)	Valor de P
Edad, años md (±DE)	57(11.5)	59 (12.6)	55.9 (4.2)	61	0.8
genero,Fem/Mas, n	52/26	14/5	6/3	1/0	0.6
IMC,kg/m ² , md (±DE)	24.7(5.2)	28 (4.4)	27.7 (5)	25.5	0.8
INR, md (±DE)	1.35 (0.38)	1.24 (0.2)	1.4 (0.5)	1.2	0.4
Hemoglobina, md (±DE)	13.2 (2.6)	13.4(2.2)	13.2(2.2)	13.9	0.9
TSH, mIU/L, md	2.48 (0.9)	5.73 (1.2)	12.04(12)	0.005	0.00
T4libre, ng/dl md	1.18(0.21)	1.17 (0.14)	0.89 (0.1)	2.11	0.01
Etiología: VHC, n	31	9	7	0	0.06
Criptogénica,n	19	1	0	0	0.1
EHGNA, n	8	1	2	0	0.8
Alcoholica, n	7	2	0	0	0.8
HAI/CBP/otras	6/5/2	2/3/1	0	1/0/0	0.4
MELD	11.4 (3.9)	11.8 (4.3)	10.2 (3.1)	9	0.3
Child-Pugh A/B-C	56/22	16/3	7/2	1/0	0.3
Diabetes mellitus, n	25	3	1	0	0.06
Tx con propranolol, n	36	7	3	0	0.07

Conclusiones: En nuestra población es alta la prevalencia de DT (27%), el espectro del hipotiroidismo se observa con mayor frecuencia en cirrosis por VHC, independientemente de la reserva hepática (Child-Pugh y MELD), y los factores de riesgo metabólico conocidos.

DATOS DEL ALUMNO:

MUÑOZ

BAUTISTA

ARACELI

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA-DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA

DATOS DEL ASESOR:

OLVERA

ORTIZ

NAXELI XOQUIQUETZAL

DATOS DE LA TESIS:

PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES

CON CIRROSIS HEPATICA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

42 páginas.

2013

PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON CIRROSIS

HEPATICA

INTRODUCCIÓN:

La tiroides es uno de los órganos endócrinos más grandes, se sitúa en el cuello, cerca del cartílago tiroides el cual le proporciona su nombre, su peso oscila entre los 15-20grs, está formada por dos lóbulos unidos por el istmo y envuelta en una banda delgada de tejido, el istmo que mide 5mm de espesor, 2cm de ancho y 1-2cm de ancho aproximadamente. Cada lóbulo mide de 2-1.5cm de espesor y anchura en su diámetro más grande y mide 4cm de longitud. La irrigación está suministrada por la arteria tiroidea superior que surge de la arteria carótida externa y la arteria tiroidea inferior que surge de la subclavia. El flujo sanguíneo está entre los 4.6ml/min/gramo. La tiroides está compuesta por unidades esféricas llamadas folículos los cuales están cubiertos por células foliculares cuboidales que contienen coloide rico en tiroglobulina, cada folículo estar rodeado por una membrana basal en medio de la cual hay células parafoliculares que contienen calcitonina (1).

La función de la tiroides es generar la cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir las demandas de los tejidos periféricos, el funcionamiento de esta glándula se basa en varios procesos: metabolismo del yodo, producción, almacenamiento y secreción de hormona tiroidea por lo que se requiere la captura de yodo de la sangre por medio de la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$ (atrapador de yodo) el cual la transfiere al coloide donde es oxidado por la peroxidasa tiroidea, posteriormente acoplado intramolecularmente con radicales de tirosina para formar tiroglobulina, la cual es una mezcla de yodotirosina, triyodotirosina (T3) y tiroxina (T4) almacenada en forma de coloide en la luz del folículo (2).

Las hormonas tiroideas secretadas por las glándulas foliculares de la hormona tiroidea son dos hormonas derivadas de la tirosina la tiroxina también llamada 3,5,3',5'-tetrayodotironina (T4) y 3,5,3'-triyodotironina (T3). T3 y T4 libres entran a las células a través de la membrana plasmática donde se unen al receptor nuclear T3 (3).

Se producen mayores cantidades de T4 que de T3 pero T4 es convertida a su forma más activa T3 en algunos tejidos periféricos como el hígado, riñón y músculo mediante una reacción de deiodinación. Cuando las células foliculares son estimuladas por la tirotrópina (hormona estimuladora de la tiroides o TSH) de la hipófisis, el coloide es tomado por las células mediante el proceso de endocitosis donde las enzimas degradan la tiroglobulina y liberan las unidades yodadas; la TSH también actúa aumentando la celularidad y vascularización de la glándula. El control en la liberación de TSH es regulado por otra hormona la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que es sintetizada y secretada por el hipotálamo. El control general de este sistema ocurre a través de un mecanismo de retroalimentación negativa con T3 y T4 actuando en la hipófisis y el hipotálamo para prevenir o restringir la liberación de TSH y TRH respectivamente. (4)

La T3 y T4 circulan en sangre en su mayor parte unidas a proteínas plasmáticas, siendo tres las principales proteínas séricas encargadas del transporte de las hormonas tiroideas las cuales en el 99.97% se une a la globulina fijadora de tiroxina, transtiretina (anteriormente llamada tiroxina prealbúmina) y albúmina, las cuales son sintetizadas en el hígado y las oscilaciones en su síntesis y degradación, así como las alteraciones en su estructura, producen cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas en el plasma, los 0.03% restante se encuentran libres. Como consecuencia de la unión de

las hormonas tiroideas a las proteínas séricas se consigue aumentar las reservas de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y, quizás, regular el suministro de hormonas a determinados tejidos.(5)

Las enfermedades hepáticas y los trastornos endocrinos son comunes en la población general, tienen una relación compleja y bidireccional. Ciertas enfermedades hepáticas son más frecuentemente asociadas con los trastornos endocrinos, incluida la enfermedad de hígado graso no alcohólica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y también las hepatitis virales.

El hígado juega un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina), siendo los principales: metabolismo, conjugación, excreción, desyodación periférica y síntesis de proteínas plasmáticas (6); en el hígado se realiza la conversión de tetrayodotironina (T4) a triyodotirina (T3) por la Iodinasa tipo I, resultando la 5 desyodación de T4, la cual se realiza a nivel hepático en el 80% (7).

Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo basal de todas las células, incluyendo a los hepatocitos; las alteraciones en la función tiroidea puede conducir a la disfunción hepática, y por el contrario, diversas enfermedades hepáticas pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas (8). Esta asociación hígado-tiroides puede causar confusión diagnóstica, por lo que se sugiere medir tiroxina libre (T4L) y tirotropina (TSH), para descartar disfunción tiroidea coexistente. También se aconseja vigilar con pruebas de función tiroidea aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes del hígado y aquellos pacientes que reciben terapia con IFN.

El diagnóstico de la disfunción tiroidea se basa en la detección de niveles anormales de T4 libre y de TSH en suero (9).

Las enfermedades del hígado que se asocian frecuentemente con anomalías en la función tiroidea son la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), la cirrosis biliar primaria (CBP), la hepatitis autoinmune (HAI), y la hepatitis crónica por virus C (VHC). La colangitis esclerosante primaria (CEP) se asocia con una mayor incidencia de tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y tiroiditis de Riedel. Los pacientes con cirrosis frecuentemente tienen perfiles bioquímicos que asemejan al síndrome eutiroideo enfermo. Asimismo, los fármacos anti tiroideos pueden causar hepatitis, colestasis o hepatotoxicidad subclínica.(10)

Las diversas causas de Hepatopatía crónica pueden presentar procesos similares a los que se presentan en el síndrome eutiroideo enfermo el cual es caracterizado por una T4 total normal, T4 libre normal o alta, T3 total baja, T3 libre baja, T3 reversa elevada y niveles de TSH en suero normal o ligeramente altos. (11) Sugiriéndose que este síndrome confiere una ventaja de supervivencia ya que el organismo se adapta a una enfermedad crónica disminuyendo el metabolismo basal con lo que se disminuye el requerimiento calórico. Sin embargo, también se pueden encontrar cambios específicos de acuerdo al tipo o estadio de la enfermedad.

Bianchi y cols, evaluaron un grupo de sujetos con cirrosis y encontraron un aumento en el diámetro antero-posterior de la tiroides de hasta 20mm en el 38% de los pacientes en presencia de valores disminuidos de T3 (12).

Borzio, Mansour-Ghanaei y L'age (5)(13)(14) reportaron que la disminución de T3 total y T3 libre y el aumento de T3 reversa, son los cambios más frecuentes en pacientes cirróticos, cambios similares a pacientes con síndrome Eutiroideo enfermo. A nivel

plasmático un índice de T3 libre/T3 reversa aumentado, correlaciona negativamente con la severidad de la cirrosis debido a que, la T3 libre y la T3 reversa se unen a la misma proteína plasmática (15).

En la hepatitis aguda de severidad moderada a grave se han observado niveles de tiroxina total elevados con niveles de tiroxina libre normales debido, al aumento de los niveles de tiroglobulina, la cual se sintetiza como un reactante de fase aguda a nivel tiroideo.(16)

Las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el metabolismo de los lípidos, la disfunción tiroidea puede causar alteración en el metabolismo de las grasas y participar en la patogénesis de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (17)(18). Liangpunsakul y cols, reportaron una prevalencia del 15% de hipotiroidismo en sujetos con esteato-hepatitis no alcohólica (19). Chung y cols, evaluaron a 4,648 sujetos sanos y 2,324 sujetos con hipotiroidismo, describen que el hipotiroidismo tiene una relación estrecha con la enfermedad hepática grasa no alcohólica, independientemente de los factores de riesgo metabólicos conocidos (20). Asimismo, el hipertiroidismo puede estar asociado con la esteatosis hepática, presumiblemente debido al sobreflujo masivo de ácidos grasos libres del tejido adiposo hacia el hígado (21).

La infección crónica por el VHC se relaciona directamente con el desarrollo de disfunción tiroidea, debido a que se ha reportado una alta prevalencia (8 al 48%) de auto-anticuerpos del tipo anti-globulina IgM, hipotiroidismo en 13%, desarrollo de anticuerpos anti-tiroglobulina en 17%, y anticuerpos anti-peroxidasa en 21%. (22)

Otros factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea son los ambientales, la ingesta de yodo, las infecciones concomitantes, la presencia de hipotiroidismo subclínico, el sexo femenino y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa, considerados de alto riesgo para desarrollar disfunción tiroidea. (23)

La terapia con interferon-Alfa en pacientes con hepatitis Crónica C, se asocia al desarrollo de disfunción tiroidea en un porcentaje que oscila entre un 8.8-21.3%, y persiste en más del 50% de los pacientes (24). Algunos estudios han demostrado que el desarrollo de disfunción tiroidea se relaciona con una reacción autoinmune que favorece al desarrollo de autoanticuerpos tiroideos; asimismo, se han reportado alteraciones en la organización intratiroidea del yodo (25). Las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción tiroidea durante el tratamiento. La presencia de anticuerpos antiperoxidasa antes del inicio del tratamiento eleva el riesgo de disfunción tiroidea (riesgo relativo de 3), la presencia de enfermedad neoplásica concomitante también se asocia a un mayor riesgo de disfunción tiroidea (26, 27).

La colangitis esclerosante primaria se asocia con enfermedad de Graves, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis de Riedel (28), reportándose una prevalencia de las mismas de hasta el 11%. (29)

La cirrosis biliar primaria (30), se ha asociado con enfermedad tiroidea autoinmune en aproximadamente el 15-20% de los casos, entre ellas la enfermedad de Graves, la

tiroiditis de Hasimoto y el hipotiroidismo (31, 32). La hepatitis autoinmune se asocia con la enfermedad de Graves en un 6% y con el hipotiroidismo en 12% (33).

En cirrosis hepática (CH) independientemente de la etiología, aún es escasa la información sobre la prevalencia de disfunción tiroidea (detección de niveles anormales de T4 libre y de TSH en suero).

JUSTIFICACION:

Las enfermedades crónicas del hígado y la cirrosis causan aproximadamente 35,000 muertes al año en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU); el consumo excesivo

de alcohol es la causa más frecuente de CH, seguida de la hepatitis crónica por virus de hepatitis C (VHC) y la enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EHGNA). En México en el 2008 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía registró 31,528 defunciones por CH (23,258 en hombres y 8,263 en mujeres), la causa más frecuente de CH fue el consumo de alcohol, ocupando la quinta causa de muerte en hombres y el sexto en mujeres. En el 2011 esta misma institución registró 28,392 decesos, ocupando el cuarto lugar como causa de muerte en población Mexicana.

El hígado juega un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina), las cuales regulan el metabolismo basal de todas las células, incluyendo a los hepatocitos; las alteraciones en la función tiroidea puede conducir a la disfunción hepática, y por el contrario, diversas enfermedades hepáticas pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas. Estas asociaciones hígado-tiroides pueden causar confusión clínica y diagnóstica, por lo que se sugiere medir tiroxina libre (T4L) y tirotropina (TSH), para descartar disfunción tiroidea coexistente.

Las enfermedades crónicas del hígado independientemente de la etiología, pueden presentar procesos similares a los que se presentan en el síndrome eutiroideo enfermo, con cambios en el metabolismo y probablemente deterioro en las condiciones clínicas de los pacientes con hepatopatía.

Hasta ahora se cuenta con poca información sobre la prevalencia de disfunción tiroidea en cirrosis hepática, se ha considerado que solo algunas causas de hepatopatía

crónica tienen una asociación real. En México aún es escasa la información sobre la asociación de hígado y tiroides.

En este estudio se propone conocer la prevalencia de disfunción tiroidea (detección de niveles anormales de T4 libre y de TSH en suero) en cirrosis hepática, independientemente de la etiología; asimismo, describir el comportamiento de la misma en cada grupo etiológico y grado de función hepática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con cirrosis hepática del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, en la última década?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con cirrosis hepática del Hospital de Especialidades del CMN SXXI en la última década.

Objetivo Específicos

1. Conocer cuáles son las principales alteraciones en la función tiroidea en nuestra población.
2. Conocer la etiología de cirrosis más frecuente en la que se presentan las alteraciones en la función tiroidea.
3. Determinar el estadio de la enfermedad con la clasificación de Child-Pugh
4. Investigar las características demográficas de la población.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se evaluarán todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, independientemente de la etiología, con seguimiento en el Servicio de Gastroenterología y/o Endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la última década.

Se incluirán todos los pacientes derechohabientes del IMSS con seguimiento en alguno de los servicios de la UMAE que cumplan con los criterios de selección.

En todos los casos se debe contar con el consentimiento informado, por escrito, que aceptaron ser evaluados y estudiados en nuestra unidad (carta de consentimiento informado firmada) (Anexo 1).

MUESTRA

Pacientes con cirrosis hepática y reporte de pruebas de función tiroidea durante su seguimiento.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes ≥ 18 años.
- 2.- Hombres y mujeres.

3.- Pacientes con reporte cuantitativo por escrito de pruebas de función tiroidea (TSH y T4libre).

Criterios de exclusión

1.- Historia de enfermedad tiroidea incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo o terapia de reemplazo de hormonas tiroideas previo al diagnóstico de cirrosis.

2.- Historia de alteraciones endocrinológicas, hematológicas u otras enfermedades sistémicas graves

3.- Historia de cáncer de tiroides, otras enfermedades oncológicas, enfermedades hipotálamo hipofisarias (tumor, cirugía), enfermedades infiltrativas y radioterapia hipofisaria.

Criterios de eliminación

1. Se eliminarán del análisis los pacientes que no tengan alguna de las pruebas diagnósticas al final del estudio.

REALIZACION DEL ESTUDIO

Evaluación

A todos los pacientes se les realizarán:

a) Evaluación clínica completa (Anexo 2).

b) Estudio bioquímico:

- Biometría hemática completa con plaquetas
- Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, BUN.
- Pruebas de función hepático: AST, ALT, FA, GGT, DHL, BT, BD, BI, Prot totales, albumina, globulinas, Colesterol, triglicéridos.
- Tiempos de coagulación: TP, TPT, INR

c) Prueba de función tiroidea:

- TSH
- T4 libre

Evaluación clínica

Se recabará de cada sujeto el formato de historia clínica (HC), el cual deberá ser llenado por el investigador responsable. Los datos recolectados de la HC serán concentrados en una base de datos (Anexo 2).

Muestra de sangre para estudio bioquímico

Se obtendrá de cada sujeto los parámetros bioquímicos: Biometría hemática completa, química sanguínea, ácido úrico, tiempos de coagulación –TP, TPT, INR-, pruebas de función hepática. Las muestras se procesan de acuerdo a la rutina utilizada por el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y los resultados se deben reportar por escrito (Anexo 2).

Prueba de función tiroidea

Medición de TSH: La determinación de TSH se realiza con un ensayo de segunda generación quimiolumincente (Covance), con sensibilidad analítica de 0.005 UI/ml y sensibilidad funcional de 0.014 uUI/ml, con coeficiente de variación intra e interensayo del 20% los valores normales considerados fueron 0.4 a 4.1ng/dl.

La medición de T4 libre se realiza con un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) con coeficiente de variación intraensayo e interensayo menor del 10%. El valor inferior al límite de detección es de <0.023 ng/dl, los valores superiores al límite de detección se indican como > 7.77 ng/dl, los valores normales son de 0.93-1.7 ng/dl.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Cirrosis hepática: Consecuencia final de una gran variedad de enfermedades hepáticas crónicas, que lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y una disminución progresiva de sus funciones. La histología es lo que define esta entidad y se caracteriza por la aparición de necrosis hepatocelular, fibrosis y nódulos de regeneración. El termino *cirrosis* deriva del griego que significa “*duro*”. (34)

Clase funcional de Child Pugh: El índice actual de Child Pugh incluye 5 variables, 3 bioquímicas, bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina y 2 clínicas, ascitis y encefalopatía hepática. A estas 5 variables se les otorga un puntaje (tabla 1). Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una sobrevivida del paciente al año y a los 2 años. (35)

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/Dl	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
Tiempo de protrombina			
* Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* RIN	$<1,8$	1,8-2,3	$>2,3$
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Hipotiroidismo Subclínico: Definido por presentar concentraciones de TSH con elevaciones discretas (4.1 -10 UI/ml), y concentración de T4 Libre normal.

Hipotiroidismo Primario: Definido por encontrar concentraciones de TSH elevada mayor a 4.20 μ UI/l, con T4 Libre baja menor a 0.93ng/dl

Hipertiroidismo: Cuadro que se presenta con concentraciones de T4 Libre elevada mayor a 1.7ng/dl, y TSH suprimida menor a 0.27 μ UI/l

Tiroiditis destructiva: Se define por la presencia de concentraciones elevadas de T4 Libre 1.7ng/dl y TSH suprimida, tiroides de tamaño normal o con un bocio pequeño y gammagrama tiroideo con ausencia de captación.

Enfermedad de Graves: Cuadro de hipertiroidismo, con concentraciones de T4 Libre elevadas mayor a 1.7ng/dl, TSH suprimida, bocio difuso, gammagrama tiroideo con bocio difuso y aumento de la captación, acompañado o no de oftalmopatía.

CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta

1. La prevalencia de disfunción tiroidea encontrada en estudios previos en pacientes con hepatopatías crónicas.

2. Una precisión del $\pm 5\%$

3. Intervalo de confianza al 95%

Con los supuestos anteriores se requiere estudiar un mínimo de 95 pacientes.

Se utilizó la siguiente fórmula para calcular prevalencia:

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/2} P(1 - P)}{d^2}$$

Donde:

$z^2_{1-\alpha/2}$ = número de error estándar alejados de la media

P = Porcentaje de pacientes con la patología de interés

d^2 = precisión, diferencia esperada del valor calculado y la proporción real

Sustituyendo en la fórmula:

$$z^2_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$P = 20\%$$

$$d^2 = 10\%$$

$$n = \frac{3.84 (1-0.9)}{0.01} = 95$$

$$0.01$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas se utilizará estadística descriptiva. Los resultados se expresarán en medianas (rangos), media (\pm DE), proporciones. Se calculará la prevalencia de disfunción tiroidea con intervalo de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararan entre grupos con prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararan utilizando pruebas paramétrica o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se considerará estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizará utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Aspectos éticos

La presente investigación tomará como base de juicio las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos adoptados por la Secretaría de Salud e indicadas en el título V, artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas de ética de investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial en Hong Kong.

En el momento de la captura de los datos se registrará el nombre del paciente, pero se le asignará una clave numérica de identificación, la cual servirá para identificar cada caso en el momento del proceso de datos.

Este trabajo de investigación será evaluado por el comité de ética del centro médico nacional siglo XXI.

Consentimiento Informado.

Antes de su inclusión al estudio, se les explico a cada paciente y al familiar responsable, los motivos de la investigación, la naturaleza del estudio, el propósito, y los procedimientos a realizar, su duración, beneficios y riesgos posibles, al participar en el estudio. El paciente y el familiar pudieron formular preguntas y se le informo de su derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, sin detrimento en la calidad de la atención médica que el hospital le proporciona. Después de esta explicación y antes de incorporarse al estudio, se pidió al paciente y al familiar responsable que firme una hoja de consentimiento informado (Anexo 3).

Recursos para el estudio.

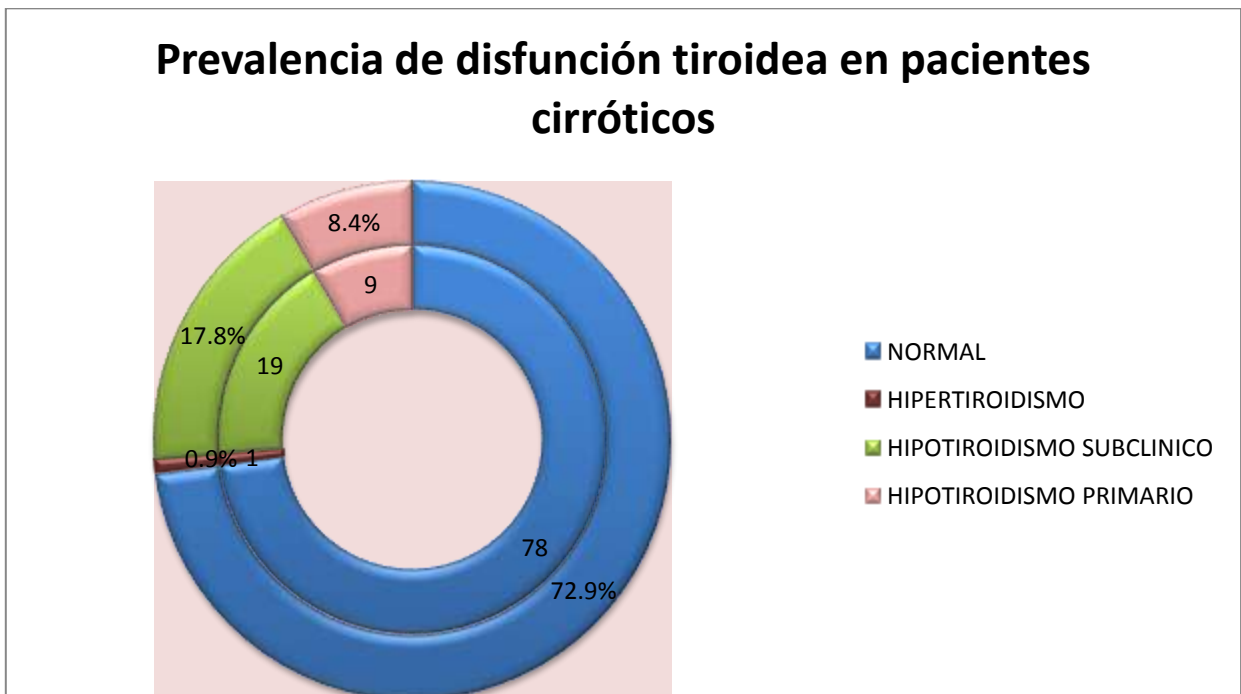
Recursos Humanos: Participarán en el protocolo médicos del Servicio de Gastroenterología.

Recursos Materiales: Se utilizarán recursos del IMSS.

RESULTADOS:

Se evaluó una cohorte de 330 pacientes cirróticos en seguimiento por consulta externa de la UMAE, HE CMN SXXI del IMSS, en el periodo comprendido de enero 2007 a junio de 2013. Se incluyeron 107 pacientes independientemente de la etiología y de la clase funcional que cumplieron con los criterios de inclusión.

Al final se obtuvo una prevalencia de disfunción tiroidea de manera global del 27.1%. 0.9% (1) presentó hipertiroidismo; 8.4% (9) hipotiroidismo primario; 17.8% (19), hipotiroidismo subclínico y el resto de los pacientes fueron eutiroideos 72.9% (78).

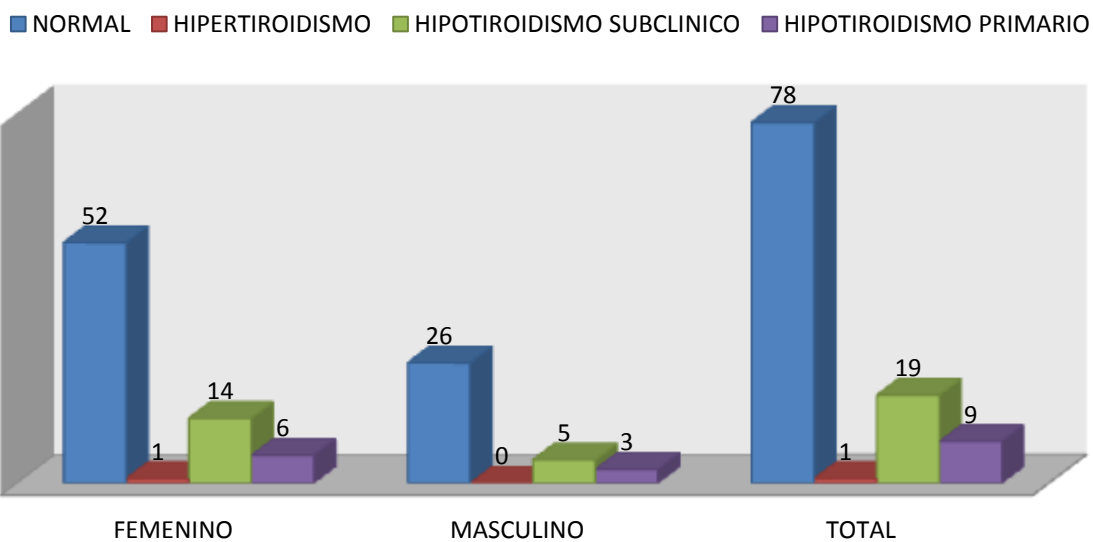


En la tabla 1. Se resumen los datos demográficos de los pacientes. La edad promedio fue de 57.3 (± 11.2), 73(68.2%) fueron mujeres y 34 (31.8%) hombres.

Variables	Eutiroides (n=78)	Hipotiroidismo subclínico (n=19)	Hipotiroidismo manifiesto (n=9)	Hipertiroidismo (n=1)	Valor de P
Edad, años md (\pm DE)	57(11.5)	59 (12.6)	55.9 (4.2)	61	0.8
genero,Fem/Mas, n	52/26	14/5	6/3	1/0	0.6
IMC,kg/m ² , md (\pm DE)	24.7(5.2)	28 (4.4)	27.7 (5)	25.5	0.8
INR, md (\pmDE)	1.35 (0.38)	1.24 (0.2)	1.4 (0.5)	1.2	0.4
Hemoglobina, md (\pm DE)	13.2 (2.6)	13.4(2.2)	13.2(2.2)	13.9	0.9
TSH, mIU/L, md	2.48 (0.9)	5.73 (1.2)	12.04(12)	0.005	0.00
T4libre, ng/dl md	1.18(0.21)	1.17 (0.14)	0.89 (0.1)	2.11	0.01
Etiología: VHC, n	31	9	7	0	0.06
Criptogénica,n	19	1	0	0	0.1
EHGNA, n	8	1	2	0	0.8
Alcoholica, n	7	2	0	0	0.8
HAI/CBP/otras	6/5/2	2/3/1	0	1/0/0	0.4
MELD	11.4 (3.9)	11.8 (4.3)	10.2 (3.1)	9	0.3
Child-Pugh A/B-C	56/22	16/3	7/2	1/0	0.3
Diabetes mellitus, n	25	3	1	0	0.06
Tx con propranolol, n	36	7	3	0	0.07

En el grupo de pacientes mujeres se presentó un caso de hipertiroidismo, 6 con hipotiroidismo primario y 14 de hipotiroidismo subclínico. En el grupo de los hombres hubieron 3 casos de hipotiroidismo primario y 5 de subclínicos.

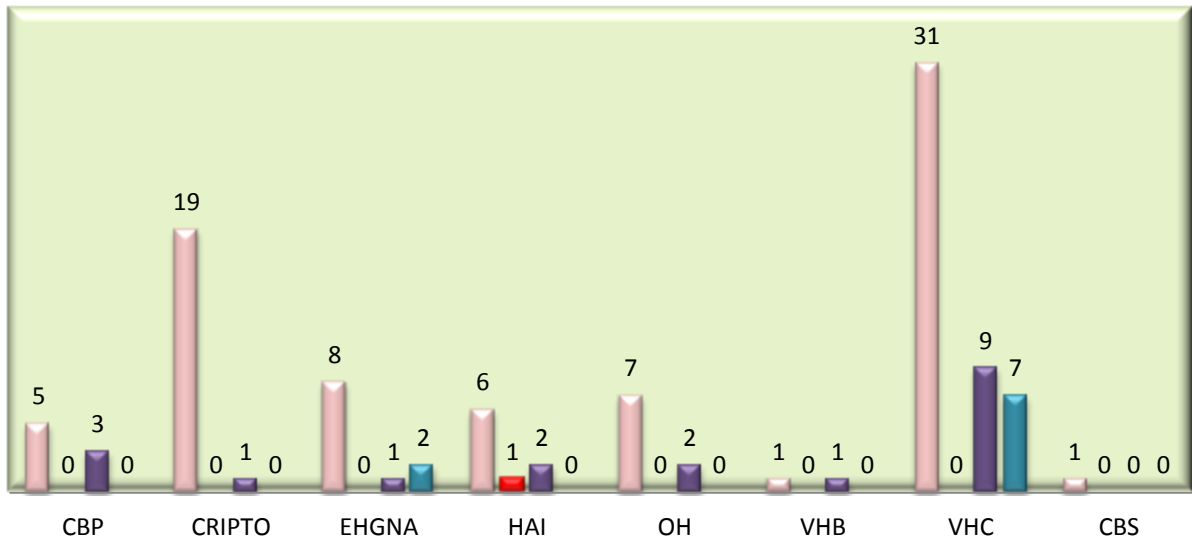
Disfunción tiroidea de acuerdo a género



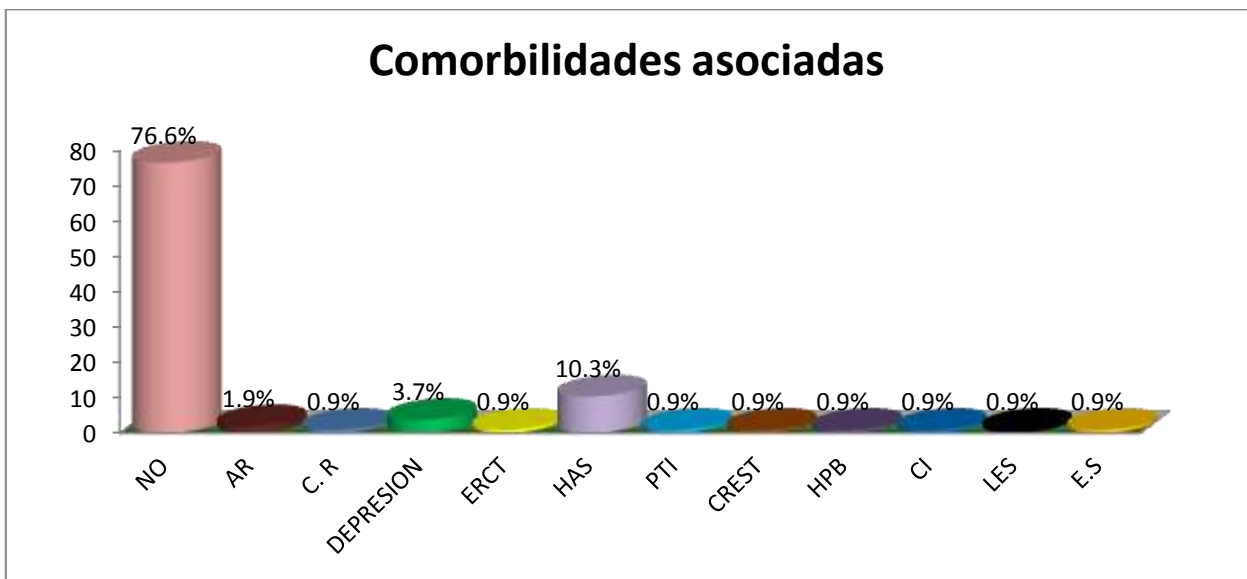
De acuerdo a la etiología se incluyeron 8 pacientes con cirrosis biliar primaria, 20 con cirrosis criptogénica, 11 con enfermedad hepática grasa no alcohólica, 9 con hepatitis autoinmune, 9 con etiología por alcohol, 2 por infección virus hepatitis B, 47 por infección por virus de hepatitis C y un paciente con cirrosis biliar secundaria. Observándose el hipotiroidismo con mayor frecuencia en cirrosis por VHC seguido de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. El hipotiroidismo subclínico también lo observamos con mayor frecuencia en los pacientes con VHC, seguido de la CBP, la HAI, OH, EHGNA, el paciente hipertiroideo tuvo como etiología la hepatitis autoinmune. Los pacientes con etiología criptogénica fueron el grupo en el que menos alteraciones tiroideas fueron encontradas.

Disfunción tiroidea de acuerdo a etiología

■ NORMAL ■ HIPERTIROIDISMO ■ HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO ■ HIPOTIROIDISMO PRIMARIO



Entre las comorbilidades asociadas se encuentran: Diabetes 29 pacientes, dislipidemia en 5 pacientes, artritis reumatoide 2, cardiopatía reumática 1, depresión 4, enfermedad renal crónica 1, HAS 11, PTI 1, CREST 1, HPB 1, Cardiopatía isquémica 1, LES 1, esclerosis sistémica 1 dichas comorbilidades no mostraron ser estadísticamente significativas en cuanto a la presentación de disfunción tiroidea.



Como se mostró en la tabla 1 no hubo diferencias estadísticamente significativa $p < 0.05$ en cuanto en relación a la presencia o no de DM, dislipidemia, tabaquismo, IMC, el tratamiento con betabloqueadores, tampoco se observó asociación con alguna variable bioquímica, el score de MELD ni el score Child. La Tabla 2 muestra las características bioquímicas de los pacientes con disfunción tiroidea y de los pacientes que no presentan la misma.

Disfunción tiroidea de acuerdo al Score Child Pugh

■ HIPOTIROIDISMO PRIMARIO
 ■ HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO
 ■ HIPERTIROIDISMO
 ■ NORMAL

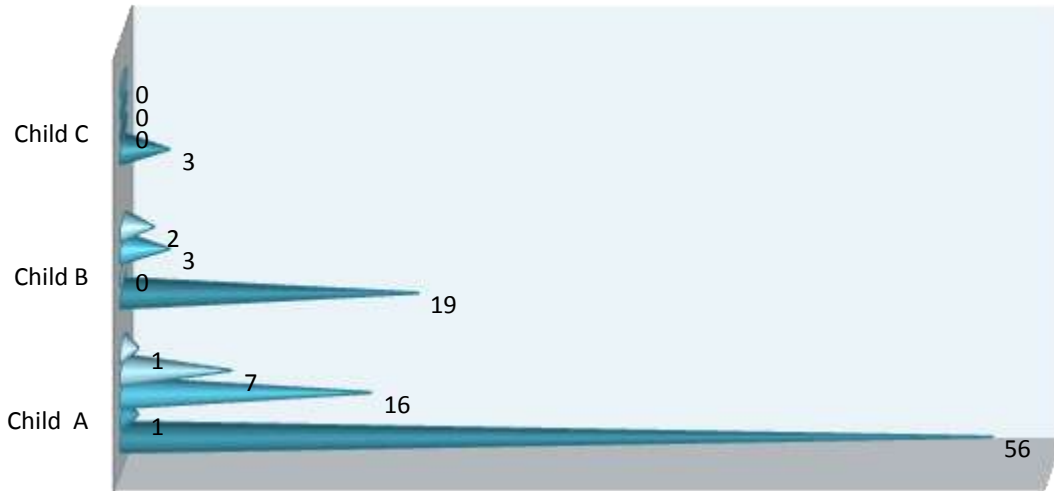


TABLA 2. CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LA POBLACIÓN CON DISFUNCIÓN TIROIDEA:

DISFUNCIÓN TIROIDEA		EDAD	IMC	INR	BT	ALB	AST	ALT	FA
NORMAL	N	78	76	78	78	78	78	78	77
	Mean	56.97	27.419	1.348	1.806	3.642	72.08	56.91	170.73
	Std. Deviation	11.472	5.2198	.3833	1.611	.6147	48.60	39.26	97.224
HIPERTIROIDISMO	N	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mean	61.00	25.540	1.250	.400	4.200	15.00	12.00	132.00
	Std. Deviation
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	N	19	19	19	19	19	19	19	19
	Mean	59.00	28.066	1.248	1.644	3.716	80.16	71.68	230.11
	Std. Deviation	12.605	4.3968	.2168	2.006	.5550	33.70	42.75	192.223
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	N	9	8	9	9	9	9	9	9
	Mean	55.89	27.681	1.413	1.057	3.922	77.56	60.33	123.00
	Std. Deviation	4.256	5.0248	.5218	.5348	.5608	37.57	32.26	46.789

DXDISFUNCTIROIDEA		HB	HTO	LEUCO	PLAQ	TP
NORMAL	N	78	78	78	78	78
	Mean	13.173	38.637	88.523	103.254	15.517
	Std. Deviation	2.6248	6.5481	534.0657	73.8430	3.3018
HIPERTIROIDISMO	N	1	1	1	1	1
	Mean	13.900	41.500	6.800	307.000	15.000
	Std. Deviation
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	N	19	19	19	19	19
	Mean	13.374	37.384	222.353	116.211	14.263
	Std. Deviation	2.1817	9.7674	939.0573	59.7900	1.5931
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	N	9	9	9	9	9
	Mean	13.167	38.911	3.711	84.444	14.578
	Std. Deviation	2.1823	5.4776	1.2098	46.6854	1.6597

DXDISFUNCTIROIDEA		GLUCOSA	UREA	GGT	PROT T	COLES T	TRI G	Cr
NORMAL	N	78	78	78	78	78	78	77
	Mean	118.79	36.654	157.97	7.18	164.86	104.3	.768
	Std. Deviation	76.690	26.886	181.062	.990	214.388	44.73	.3518
HIPERTIROIDISMO	N	1	1	1	1	1	1	1
	Mean	104.00	35.000	21.00	7.70	141.00	138.0	.520
	Std. Deviation
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	N	19	19	19	19	19	19	19
	Mean	113.95	33.158	134.21	7.49	156.32	107.2	.779
	Std. Deviation	48.398	13.141	97.079	.735	40.260	36.40	.2089
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	N	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	98.56	33.889	145.89	7.12	138.44	125.2	.759
	Std. Deviation	13.767	13.642	120.442	1.192	29.130	46.70	.1974

DISCUSIÓN:

El hígado juega un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina), las cuales regulan el metabolismo basal de todas las células, incluyendo a los hepatocitos; las alteraciones en la función tiroidea puede conducir a la disfunción hepática, y por el contrario, diversas enfermedades hepáticas pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas. Estas asociaciones hígado-tiroideas pueden causar confusión clínica y diagnóstica, por lo que se sugiere medir tiroxina libre (T4L) y tirotropina (TSH), para descartar disfunción tiroidea coexistente. En nuestra población estudiada se encontró una prevalencia elevada de disfunción tiroidea 27.1% (29/107) siendo de mayor frecuencia el hipotiroidismo subclínico 17.8% (19), seguida del hipotiroidismo primario 8.4% (9) y un caso de hipertiroidismo 0.9% (1) en comparación con lo reportado en la literatura; Liangpunsakul y cols, reportaron una prevalencia del 15% de hipotiroidismo en sujetos con esteato-hepatitis no alcohólica (19); En la infección crónica por el VHC Khaleel et al observaron una relación directa con el desarrollo de disfunción tiroidea; hipotiroidismo en 13%, desarrollo de anticuerpos anti-tiroglobulina en 17%, y anticuerpos anti-peroxidasa en 21% de la población estudiada. (22); Silveira et al reportan una prevalencia de disfunción tiroidea de hasta el 11% en pacientes con colangitis esclerosante primaria (29); en la cirrosis biliar primaria y en la hepatitis autoinmune diversos autores han reportado una prevalencia que abarca de 15-20% (30-33); no se encontró en nuestro estudio relación alguna de la disfunción tiroidea con respecto a MELD y CHILD por lo que podemos concluir la patología es independiente de lo avanzado de la enfermedad sin embargo tuvimos pocos pacientes con CHILD C por lo

que aún no se puede establecer esto de manera concluyente. En cuanto a las comorbilidades tampoco mostraron ser las mismas estadísticamente significativas lo cual también puede estar sesgado por el tamaño de la muestra ya que hay reportes de la clara asociación del síndrome metabólico con el hipotiroidismo.

CONCLUSIONES:

En nuestra población es alta la prevalencia de DT (27%), el espectro del hipotiroidismo se observa con mayor frecuencia en cirrosis por VHC, independientemente de la reserva hepática (Child-Pugh y MELD), y de los factores de riesgo metabólico conocidos.

Las enfermedades crónicas del hígado independientemente de la etiología, pueden presentar procesos similares a los que se presentan en el síndrome eutiroideo enfermo, con cambios en el metabolismo y probablemente deterioro en las condiciones clínicas de los pacientes con hepatopatía y de acuerdo a nuestros hallazgos consideramos prudente la medición de pruebas de función tiroidea con el objetivo de instalar un tratamiento si el caso lo requiere para mantener lo más estable posible las condiciones clínicas del paciente cirrótico.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Brent GA.** *Mechanisms of thyroid hormone action.* J Clin Invest. 2012 Sep 4;122(9):3035-43.
2. **Kronenberg Henry M, Melmed S, Polonsky K. Williams** *Textbook of Endocrinology* 12.a ed. Elsevier United States of America 2011, pp 327-350
3. **Evans RM.** *The steroid and thyroid hormone receptorsuperfamily.* Science 1988; 240:889–95.
4. **Chiamolera MI, Wondisford FE.** *Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism.* Endocrinology. 2009;150(3):1091–1096.
5. **Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR.** *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases.* Endocr Rev 2002; 23:38–89
6. **Borzio M, CaldaraR, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C.** *Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite linical euthyroidism.* Gut 1983; 24: 631-6
7. **Hennemann G, Docter R, Friesema EC, et al.** *Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability.* Endocr Rev. 2001 Aug;22(4):451-76.
8. **Huang MJ et al.** *Clinical associations between thyroid and liver diseases.* J Gastroenterol Hepatol. (1995)

9. **Leung AM, Braverman LE.** *Iodine-induced thyroid dysfunction.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012 Oct;19(5):414-9.
10. **Maheshwari A, Thuluvath PJ.** *Endocrine diseases and the liver.* Clin Liver Dis. 2011 Feb;15(1):55-67.
11. **Camacho PM, Dwarkanathan AA.** *Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients.* Postgrad Med 1999; 105:215–19.
12. **Bianchi GP, Zoli M, Marchesini G, et al.** *Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver.* Liver. 1991 Apr;11(2):71-7.
13. **Mansour-Ghanaei F, Mehrdad M, Mortazavi S, et al.** *Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage.* Ann Hepatol. 2012 Sep;11(5):667-71
14. **L'age M, Meinhold H, Wenzel KW, Schleusener H.** *Relations between serum levels of TSH, TBG, T4, T3, rT3 and various histologically classified chronic liver diseases.* J Endocrinol Invest 1980; 3:379–83.
15. **Malik R, Hodgson H.** *The relationship between the thyroid gland and the liver.* QJM 2002;95:559–69
16. **Kano T, Kojima T, Takahashi T, Muto Y.** *Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices.* Gastroenterol Jpn 1987; 22:344–53.
17. **Chen SH, He F, Zhou HL, et al.** *Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.* J Dig Dis 2011;12:125–130.

18. **Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A.** *Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome.* *Endocr J* 2007;54:71–6.
19. **Liangpunsakul S, Chalasani N.** *Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis?* *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340–343.
20. **Chung GE, Kim D, Kim W, et al.** *Non alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism.* *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):150-6.
21. **Lonardo A, Carani C, Carulli N.** *'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis.* 2006 Jun;44(6):1196-207.
22. **Khaleel M J, Leedman PJ, Kontorinis N, et al.** *Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C.* *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24:1017–1023.
23. **Valdespino JL, Conde-Gonzalez CJ, Olaiz-Fernandez G, et al.** *Seroprevalencia de la hepatitis C en Adultos en México: Un problema de salud publica emergente?* *Salud publica de México* 2007; 49:S95-S403
24. **Anthonelli A, Ferri C, Pampana A, et al.** *Thyroid Disorders in Chronic Hepatitis C.* *Am J. Med. Med.* 2004; 117:10-13.
25. **Torres Rodriguez M, Lennox J, Jeffers H, et al.** *Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with Hepatitis* *N Engl J Med* 2009;360:257-67.

26. **Corey K, Méndez-Navarro J, Gorospe EC, et al.** *Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis.* *J Viral Hepat* 2010;17(3):201-207.
27. **O Leary J, Davis L G.** *Hepatitis C, Gastroenterology And Liver Disease.* Ninth Edition 2010; 2(79): 1313-1335.
28. **Saarinen S, Olerup O, Broome´ U.** *Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis.* *Am J Gastroenterol* 2000;95:3195–9
29. **Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD.** *Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and nonalcoholic fatty liver disease.* *Liver Int* 2009;29:1094–1100
30. **Talwalkar JA, Lindor KD.** *Primary biliary cirrhosis.* *Lancet* 2003; 362: 53–61
31. **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB.** *Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis.* *Hepatology.* 1993;18:816-822.
32. **Nieri S, Riccardo GG, Salvadori G, Surrenti C.** *Primary biliary cirrhosis and Graves' disease.* *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 434–7.
33. **Krawitt EL.** *Autoimmune hepatitis.* *N Engl J Med* 1996;334:897–903
34. **Feldman: Sleisenger and Fordtran's** *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed. 2010 Saunders, Elsevier
35. **Greenberger.** *Diagnóstico y tratamiento en Gastroenterología.* 1ra ed 2011 McGraw-Hill