



Universidad Nacional Autónoma de México

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

El papel del hipotiroidismo y su impacto en el hígado graso no
alcohólico

TITULACIÓN POR TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Alejandra Correa Morales

TUTOR:

NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA

GASTROENTEROLOGÍA FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia
Coordinador de Investigación
Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur

Dra. Carmen Zavala García
Médico Titular del curso de Medicina Interna
Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg
Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur

DEDICATORIA

A mi *familia*, Papa, Mama, Eu, Gabo, Sofía, Gera, María.

A Brian. Por todo tu apoyo en esta etapa.

A mis amigas: Lu, Ana I., Pau, Ana L, Ceci D., Gaby, Clau, Gina, Majo,
Ceci, Wal, Mari Carmen.

Gracias Norbert por tu paciencia y dedicación, eres un ejemplo.

He logrado esto porque los he tenido a ustedes a mi lado. Gracias

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	5
II. MARCO TEÓRICO	6
Hígado graso no alcohólico	6
Definición	6
Fisiopatología.....	6
Epidemiología	7
Pronóstico y riesgo cardiovascular.....	8
Fisiología del transporte de lipoproteínas.....	12
Papel de las hormonas tiroideas en el metabolismo lipídico	13
La tiroides y el hígado graso no alcohólico.....	15
III. JUSTIFICACIÓN	18
IV. PREGUNTA DE TRABAJO	18
V. HIPÓTESIS	18
VI. OBJETIVOS	18
VII.METODOLOGÍA	19
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
IX. RESULTADOS	27
X. DISCUSIÓN	46
XI. CONCLUSIONES	48
XII. REFERENCIAS	50

I. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es un desorden relativamente común, de acuerdo a estudios epidemiológicos afecta del 0.1 al 2% de la población general; el hipotiroidismo subclínico es aún más prevalente, observándose hasta en el 15% de las mujeres de edad avanzada. Su prevalencia aumenta con la edad y es 10 veces más frecuente en mujeres.¹ Tanto el hipotiroidismo clínicamente manifiesto como el subclínico conllevan a una morbilidad considerable y se han asociado con síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y mortalidad.²

El hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés Non-alcoholic Fatty Liver Disease) se presenta hasta en un tercio de la población general y ha sido reconocida como la enfermedad más frecuente del hígado, en la mayoría de pacientes con factores de riesgo metabólico como obesidad y diabetes.³

Debido a que las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el metabolismo lipídico,⁴ el hipotiroidismo causa hipercolesterolemia y por tanto podría tener un rol esencial en la patogénesis del NAFLD.⁵

II. MARCO TEÓRICO

Hígado Graso No Alcohólico

El hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés Non-alcoholic Fatty Liver Disease) se refiere al espectro histológico de lesión hepática que va de la simple esteatosis a fibrosis avanzada y cirrosis en individuos sin un consumo relevante de alcohol (<20g/día).⁶ Este padecimiento ha alcanzado proporciones epidémicas y actualmente representa la causa más común de enfermedad hepática crónica. En la población general se ha estimado una prevalencia de hígado graso no alcohólico en el rango de 3 a 24% con la mayoría de estimados en el rango del 6 al 14%. El hígado graso no alcohólico parece estar fuertemente asociado a la obesidad y a estados de resistencia a la insulina así como a otros parámetros del síndrome metabólico, como hipertrigliceridemia y HDL bajo. Esto reflejado en el hecho que aproximadamente el 90% de los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen mas de una característica del síndrome metabólico y alrededor del 33% cumplen 3 o mas criterios. Es por esto que el NAFLD se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.

Fisiopatología

La lipotoxicidad juega un papel predominante en la fisiopatología de ambas enfermedades. Conlleva a la acumulación de triglicéridos en el hígado como

resultado de un desbalance en la captura, síntesis, exportación y oxidación de los ácidos grasos.

La esteatohepatitis no-alcohólica (NASH) se considera un estadio intermedio en la progresión de esteatosis a cirrosis. Los cambios histológicos se caracterizan por esteatosis, infiltrado celular inflamatorio mixto, necrosis y fibrosis progresiva, ultimadamente llevando a la cirrosis y a falla hepática terminal. Similar a lo que ocurre con la hepatitis inducida por alcohol.⁸

La mayoría de los pacientes con NAFLD tienen sobrepeso/obesidad o tienen diabetes mellitus tipo 2; otra característica comúnmente asociada es la dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia, niveles de colesterol HDL bajos y aumento de lipoproteínas de baja densidad de colesterol LDL). Se asocia a resistencia a la insulina en individuos no obesos, no diabéticos, sugiriendo un predictor temprano de desórdenes metabólicos en la población con peso normal. Sin embargo el contenido hepático de grasa es 80% mayor en personas con DM2 comparado con controles de igual edad, sexo e IMC no diabéticos con NAFLD. Esto explica que la DM2 sea un factor de progresión de NAFLD.⁷

Epidemiología

Aunque se desconoce la prevalencia del hígado graso no alcohólico, ambas entidades son muy comunes en México, por lo que ésta puede estimarse a partir de la prevalencia de obesidad (30%) y diabetes mellitus tipo 2. Debido a que más de dos tercios de los sujetos obesos presentan hígado graso no alcohólico, se ha estimado que esta condición podría presentarse en el 20% de los adultos. Sin embargo la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) reveló

para el año 2012 una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad que es mayor para las mujeres siendo del 73% y del 69.4% para hombres adultos. Por lo que si tomamos en cuenta que dos tercios presentan hígado graso no alcohólico, la prevalencia de hígado graso no alcohólico sería del 48.6% para mujeres y del 46.2% para hombres.⁸ Usando los criterios diagnósticos del Adult Treatment Panel (ATPIII), la prevalencia del síndrome metabólico en México en 1994 era de 26.6% y de acuerdo a los criterios de la OMS la prevalencia era de 13.61%. Una proporción significativa (35.2%) son menores de 40 años y en los sujetos sin diabetes se presenta en edades mas tempranas independientemente del criterio diagnóstico utilizado. El número de casos de síndrome metabólico fue menor con la definición de la OMS; sólo el 43.4% de los sujetos que cumplieron los criterios del ATPIII fueron diagnosticados al usar la definición de la OMS.⁶

Pronóstico y riesgo cardiovascular

El pronóstico a largo plazo depende del estadio histológico al momento de la presentación. Un 12% a 40% de los pacientes que se presentan con esteatosis simple desarrollan esteatohepatitis después de 8 a 13 años. Los pacientes que se presentan con EHNA y fibrosis temprana desarrollan cirrosis en un 15% de los casos y/o evidencia de descompensación hepática aproximadamente en el mismo periodo de tiempo, aumentando hasta 25% en pacientes con fibrosis avanzada al momento de la presentación. Hasta un 7% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan carcinoma hepatocelular dentro de los primeros 10 años. La supervivencia global es menor que la de la población de la misma edad y género.¹⁰

El hígado graso no alcohólico ha sido reconocido como una causa mayor de morbilidad y mortalidad relacionadas al hígado. En general, los pacientes con NAFLD tienen mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa que la población general, esto asociado a mayor riesgo cardiovascular o mortalidad relacionada a causas hepáticas.⁹ Se han reportado asociaciones importantes con predictores de mortalidad cardiovascular ajustado a otros factores de riesgo tradicionales y componentes del síndrome metabólico. Existen varios estudios epidemiológicos que apoyan esta asociación. Los pacientes diagnosticados con NAFLD por ultrasonido, ambos con diagnóstico de DM2 y no-diabéticos, tienen mayor prevalencia de riesgo cardiovascular que sus contrapartes, esta asociación es independiente de obesidad y otros factores de riesgo clásicos. En una cohorte seguida a 7.6 años, la tasa de mortalidad por cualquier causa debido principalmente a malignidad y a enfermedad CV, fue significativamente mayor que en la población general.¹⁰ En otro estudio, la mortalidad asociada a riesgo CV a 14 años se duplicó en 129 pacientes con NAFLD probado por biopsia y elevación de enzimas hepáticas comparado con el de la población general.¹¹

NAFLD se ha asociado con disfunción endotelial, un marcador de aterosclerosis temprana en estudios con pacientes no diabéticos con NAFLD mostrando un decremento significativo en la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial comparado con controles sin esteatosis hepática.¹² Así mismo en otro estudio se reportó aumento en el grosor de la íntima-media de la arteria carotídea en pacientes con NAFLD comparado con controles sanos de la misma edad, sexo e IMC. En ese mismo estudio se corroboró que la histología hepática en NAFLD predice el grosor íntima-media carotídeo independientemente del

HOMA y otros factores del síndrome metabólico.¹³ Estos resultados fueron confirmados en el estudio Hoorn y en el Framingham Heart Study, los cuales reportaron que la elevación de enzimas hepáticas predicen un aumento en el riesgo cardiovascular, independientemente de otros componentes del síndrome metabólico.¹⁴⁻¹⁵ Así es como la evidencia sugiere que la NAFLD podría conferir un riesgo sobre agregado al que se esperaría en un paciente con factores CV subyacentes.¹⁶

Se conocen algunos mecanismos potenciales responsables de la aterogénesis acelerada en NAFLD, la anormalidad pivote es el incremento en la tasa de síntesis hepática de triacilglicerol y en la producción de partículas VLDL, que resulta en anormalidades secundarias caracterizadas por niveles bajos de colesterol HDL y aumento en el número y la densidad de partículas de LDL. La dislipidemia aterogénica es principalmente promovida por la resistencia a la insulina, porque aumenta la liberación de ácidos grasos no esterificados, lo que estimula la liberación de triglicéridos del hígado.^{16, 17, 18}

Paralelo a los cambios metabólicos ocurrientes, la inflamación crónica esta involucrada de manera causal en la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico. El hígado es central para la producción de biomarcadores clásicos de inflamación y disfunción endotelial, secreción que depende de factores que se encuentran con regulación a la alta en la presencia de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.¹⁸

El depósito de tejido adiposo visceral, cardíaco y en otros sitios aumenta la expresión de varios mediadores proinflamatorios como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 e IL-6, con infiltración local de macrófagos e inflamación sistémica

crónica. Específicamente, estudios recientes en humanos sugieren que la obesidad abdominal se asocia con niveles aumentados de IL-6.¹⁹ Así mismo, se ha demostrado la activación de NF-κB, uno de los principales mediadores de señalización intracelular involucrados en el proceso proinflamatorio, en el hígado de pacientes con NASH, lo que aumenta la transcripción de genes involucrados en la amplificación de la respuesta inflamatoria.²⁰ Otro efecto de la expansión del tejido adiposo y la inflamación es el desbalance en la secreción de diferentes adipocinas, que podrían contribuir con la progresión del NAFLD y el resultante aumento en el riesgo de enfermedad CV.²¹⁻²² Los pacientes con NAFLD presentan niveles bajos de adiponectina, que están inversamente relacionados con la severidad de la histología del NAFLD. La producción disminuida de adiponectina puede contribuir a la progresión de NAFLD y el riesgo de enfermedad CV, puesto que ésta hormona aparentemente ejerce fuertes efectos antiinflamatorios y antifibróticos.^{21,22, 23} El fibrinógeno y los niveles de proteína C reactiva PCR, factores de riesgo de enfermedad CV ya conocidos, están incrementados en NAFLD, particularmente en aquellos con NASH.²⁴⁻²⁵ Los niveles del activador del inhibidor del plasminógeno-1 también se encuentran incrementados en pacientes con NAFLD, y correlacionan con la severidad histológica independientemente de otros factores clásicos, el HOMA y componentes del síndrome metabólico.²⁵ La evidencia sugiere por tanto, una relación fuerte y lineal entre la severidad histológica de NAFLD y la aterosclerosis. La conexión parece estar asociada a factores metabólicos y protrombóticos inflamatorios compartidos y a eventos moleculares comunes que juegan un papel en la patogénesis de NAFLD y ECV.²⁵

Fisiología del transporte de lipoproteínas

Las lipoproteínas son un complejo de partículas que consisten en varias apolipoproteínas y que sirven de vehículo para el transporte de triglicéridos y colesterol de origen tanto exógeno como endógeno.²⁶ El exceso de calorías ingeridas en la dieta entran a la circulación son principalmente transportadas como triglicéridos. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos entran en el plasma como quilomicrones derivados del intestino o como VLDL endógenas ricas en triglicéridos sintetizadas de glucosa o sustratos provenientes de ácidos grasos libres del hígado. Están definidas por la presencia de apo B-100, una apolipoproteína de origen hepático. Una vez formadas, las partículas de VLDL tienen una vida media corta en el plasma y son metabolizadas en el hígado a LDL, el principal transportador de colesterol. El proceso de deslipidización de los quilomicrones y VLDL por lipoproteín lipasa (LPL) resulta en IDL (intermediate low-density lipoprotein) y en la transferencia de fosfolípidos y colesterol libre al HDL, que son responsables de llevar el colesterol de los tejidos al hígado.²⁷ La interacción entre los quilomicrones y VLDL con lipoprotein lipasa es intermediada por apoproteína CII (apo CII) un cofactor que reside en HDL circulante y recogido por quilomicrones y VLDL después de entrar al plasma en la circulación. El colesterol libre es esterificado por lecitin colesterol acil-transferasa (LCAT) en la superficie del HDL, que contiene apo AI, un fuerte coactivador de LCAT, y que se acumula lentamente en el núcleo de la lipoproteína y es gradualmente transformado en HDL₃. Este proceso lleva al aumento progresivo de HDL y mas

específicamente de partículas HDL₂.²⁸ Por lo tanto el HDL, se distinguen dos variedades HDL₂ y HDL₃ dependiendo de su contenido de ésteres de colesterol. La transferencia neta de lípidos entre lipoproteínas se basa en la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (colesteryl ester transfer protein CETP) que activa el intercambio de lípidos nucleares, triglicéridos y ésteres de colesterol.²⁹ Las HDL₂ son partículas antiaterogénicas y sus niveles están regulados por la actividad de la lipasa hepática (HL), otra enzima clave de transporte de lipoproteínas, que difiere de la LPL en que no requiere a la apo CII como coactivador.³⁰ La lipoproteína a LP(a), una lipoproteína plasmática rica en ésteres de colesterol, contribuye poco en la concentración de colesterol porque únicamente la tercera parte de la masa total de Lp(a) es éster de colesterol.³¹ Posee propiedades aterogénicas y el depósito de colesterol en lesiones en el endotelio.³²

Papel de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el metabolismo lipoprotéico y regulación de colesterol. Es bien conocido que existen cambios en la composición de las lipoproteínas tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo.^{33, 34, 35} La hipercolesterolemia en el hipotiroidismo es causada por una reducción en los receptores de LDL y en la disminución del control que ejerce T3 sobre la proteína ligadora de elementos esteroles reguladora-2 (SREBP-2 sterol regulatory element-binding protein-2), crucial para la expresión del receptor LDL.³⁶

Las hormonas tiroideas regulan la actividad de algunas enzimas clave en el transporte lipoprotéico, por lo que no es de sorprender que alteraciones en el

transporte de lipoproteínas se encuentren en pacientes con enfermedad tiroidea. El colesterol libre intracelular suprime la producción hepática al inhibir el paso limitante enzimático en la síntesis de colesterol, la enzima HMG CoA (hidroximetil glutaril coenzima A reductasa), lo que permite que la célula regule su propio contenido de colesterol por un sistema de autoregulación local.³⁷ La hormona tiroidea estimula la síntesis de novo de colesterol hepática induciendo a la HMG CoA, que cataliza la conversión de HMG CoA a mevalonato, lo que resulta en mayor síntesis de colesterol en el hipertiroidismo y en su disminución en el hipotiroidismo. Sin embargo, los niveles de colesterol se encuentran bajos en el hipertiroidismo y altos en el hipotiroidismo, debido a que la hormona tiroidea afecta simultáneamente la síntesis y degradación del colesterol LDL.³⁵ Adicionalmente aproximadamente 3% de tiroxina (T4) está unida a lipoproteínas, principalmente a HDL (92%) y en menor medida a LDL (6.7%). El complejo T4-LDL es reconocido por el receptor LDL constituyendo un mecanismo de entrada de T4 a las células.³⁸ Finalmente T4 activa el receptor LDL llevando a un incremento en la tasa catabólica de apoB sin influenciar su tasa de síntesis.³⁹

La acción de la hormona tiroidea en los ácidos biliares tiene un efecto hipocolesterolemizante. El aumento del flujo de ácidos biliares causa depleción de la reserva de colesterol hepático seguido de un incremento en la síntesis de colesterol en el hígado y en la captura de colesterol de la circulación. Existe buena evidencia de que los niveles elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) está asociado con un perfil lipídico alterado, sin embargo no existe un valor de corte para TSH y su asociación con lípidos. La levotiroxina (L-T4) tiene un efecto hipolipemizante en el hipotiroidismo subclínico, siendo mayor el beneficio

terapéutico con valores iniciales altos de colesterol y de TSH.

El perfil lipídico en el hipotiroidismo está caracterizado por un incremento en el colesterol total y niveles de LDL colesterol con niveles de HDL aumentados o dentro de la normalidad. Usualmente la subfracción HDL2 y no la HDL3 es la que se encuentra elevada. Los niveles de triglicéridos no están afectados marcadamente o se encuentran levemente elevados. Todas estas anormalidades son reversibles con el tratamiento con levotiroxina, a diferencia del hipotiroidismo subclínico en quienes los resultados han sido controversiales.³⁶ La forma más frecuente de dislipidemia, como se mostró en un estudio de 295 pacientes con hipotiroidismo manifiesto es tipo IIA o hipercolesterolemia pura (56%), seguido del tipo IIb (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (34%) y el tipo IV hipertrigliceridemia (1.5%) , únicamente el 8.5% se encontraba con perfil lipídico normal.⁴⁰ El riesgo de enfermedad coronaria en pacientes hipotiroideos se ha pensado en parte asociado en parte a la alteración lipídica característica.

La tiroides y el hígado graso no alcohólico

Desde hace más de 100 años, en 1900, von Noorden, reconoció el hecho de que la tiroides juega un papel central en el desarrollo de “enfermedad grasa”. En 1918 investigadores determinaron que el colesterol sanguíneo está relacionado con las glándulas de secreción interna, particularmente las adrenales y la tiroides, mientras que estudios a principios de 1930s revelaron la conexión del colesterol con la función tiroidea y sus desórdenes.^{41, 42, 43} A inicios de esa década se publicó un artículo hito por Mason y colaboradores en el *New England Journal of Medicine* que reveló la significancia de los valores de colesterol en hipo e hipertiroidismo.

Posteriormente, se publicaron algunos estudios de investigación en ratas con hipotiroidismo inducido q se alimentaban con colesterol y el descubrimiento de que la sustitución con hormona tiroidea, inhibía el desarrollo de esta lesión.⁴⁴ Subsecuentemente, la función tiroidea se ha asociado firmemente con los niveles de colesterol, mientras que la incidencia de hipotiroidismo es mayor en pacientes con hipercolesterolemia.⁴⁵ En un estudio multicéntrico que evaluó la prevalencia de hipotiroidismo en 752 pacientes hipercolesterolémicos, el hipotiroidismo primario formó el 3.7%, hipotiroidismo subclínico el 2.4% y el hipotiroidismo franco el 1.4%. La prevalencia general de hipotiroidismo fue de 4.3% en pacientes con hipercolesterolemia.⁴⁶

El hipotiroidismo subclínico ha surgido como concepto en las últimas décadas, debido a la mejoría en la habilidad para detectar alteraciones sutiles que hablan de diferentes grados de disfunción tiroidea. Actualmente está siendo diagnosticado en personas jóvenes y de edad media tanto como en adultos mayores. En estudios basados en población, la prevalencia del hipotiroidismo subclínico a del 4 a 15 por ciento. La prevalencia aumenta con la edad, es mayor en mujeres. Sin embargo, la prevalencia está determinada por el límite superior normal de la TSH. Si el límite superior normal aumenta con la edad, entonces la prevalencia no es tan alta como se creía.⁴⁹ Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo subclínico tienen repercusiones en el sistema cardiovascular y hueso, así como en otros órganos y sistemas.⁴⁷ Aún existe controversia en cuanto al screening en población general del hipotiroidismo subclínico y sobre el tratamiento debido a su alta prevalencia y al potencial progresión a hipotiroidismo franco.⁴⁸

Aunque sólo del 1 al 11% de todos los pacientes con dislipidemia tienen hipotiroidismo subclínico, se desconoce si estos pacientes tienen un perfil lipídico alterado. En el estudio epidemiológico Colorado realizado en Estados Unidos en una muestra de 25,862 sujetos se demostró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían niveles más elevados de colesterol comparado con la población eutiroides.⁴⁹ Sin embargo, en el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey se reportó que aunque los pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían niveles de colesterol y triglicéridos mas altos, al ajustar por edad, sexo, raza y medicamentos hipolipemiantes, el hipotiroidismo subclínico no estuvo relacionado con un perfil lipídico alterado.⁵⁰ La discrepancia entre estos estudios resulta en su gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las diferencias en el punto de corte tomado de TSH para definir el hipotiroidismo subclínico.

Varios estudios han investigado sobre la asociación del hipotiroidismo con el hígado graso no alcohólico,⁶¹ independientemente de otros factores metabólicos de riesgo. Sin embargo, aún faltan estudios para conocer el papel de los trastornos de la función tiroidea sobre la patogénesis del hígado graso no alcohólico.

III. JUSTIFICACIÓN

El hígado graso no alcohólico se relaciona con los diferentes componentes del síndrome metabólico como obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica. Se desconoce cuál es el papel de la disfunción tiroidea sobre el hígado graso no alcohólico.

IV. PREGUNTA DE TRABAJO

¿El hipotiroidismo favorece el desarrollo de hígado graso no alcohólico?

V. HIPÓTESIS

Es más prevalente el hígado graso no alcohólico en pacientes con algún grado de hipotiroidismo.

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario.

1. Conocer la prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad tiroidea en el espectro del hipotiroidismo, desde el hipotiroidismo subclínico hasta el hipotiroidismo franco y el hipotiroidismo en sustitución con

hormona tiroidea quienes pese al tratamiento se encuentran en infra sustitución y por tanto con hipotiroidismo.

Objetivo secundario.

2. Evaluar que grado de esteatosis leve o moderada tienen los pacientes con hipotiroidismo e hígado graso no alcohólico.
3. Evaluar el riesgo de fibrosis que tienen pacientes con hipotiroidismo e hígado graso no alcohólico.
4. Evaluar si la presencia de hipotiroidismo es un factor independiente del resto de los factores del síndrome metabólico (hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y diabetes mellitus o glucosa alterada de ayuno), para la presencia de esteatosis hepática.
5. Evaluar si la adecuada sustitución tiene repercusión en el hígado graso no alcohólico en comparación con los pacientes infra sustituidos.

VII. METODOLOGÍA

Es un estudio de cohorte retrospectivo en el que se analizaron los expedientes de todos los pacientes del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento de Médica Sur (CIDYT) que se realizaron una valoración médica preventiva de enero a diciembre de 2012 y que contaban con pruebas de función tiroidea (T4T, T4L, T3 y TSH), ultrasonido de abdomen superior y laboratorios

generales (biometría hemática, química sanguínea completa con pruebas de función hepática, perfil lipídico, PCR, hemoglobina glucosilada si era el caso, screening mediante ELISA para VIH). A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y exploración física general. Se obtuvieron datos antropométricos, peso, talla, se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) e índices de adiposidad central, como el índice cintura-cadera y el porcentaje de grasa corporal mediante impedancia eléctrica. A todos los pacientes se les tomaron la signos vitales incluida la tensión arterial sistólica y diastólica. Se utilizó el USG de abdomen superior para establecer la presencia de hígado graso. Se calculó el grado de fibrosis utilizando el NAFLD fibrosis score, el cual utiliza parámetros de laboratorio para estimar la presencia de fibrosis en pacientes con NAFLD.

Se incluyó a pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que tuvieran un consumo de alcohol <20 gr al día en mujeres y <30gr al día en hombres para establecer el criterio de hígado graso no alcohólico. Se considera que una bebida estándar contiene aproximadamente 14 gr de alcohol puro (alrededor de 0.6 onzas ó 1.2 cucharadas).⁵¹ El consumo depende del tipo de bebida alcohólica, sin embargo en la historia clínica realizada en el CIDYT no se especificaba en todos los casos el tipo de bebida, únicamente el número de bebidas consumidas por semana o diariamente según el caso, por esta razón se descartó a los pacientes que tuvieran un consumo de alcohol > a 10 bebidas estándar por semana, lo que equivaldría a 20 gr al día en caso de que el consumo fuera diariamente, y hablaría de un abuso significativo de alcohol. Se descartó a pacientes que tuvieran consumo de medicamentos esteatogénicos (metotrexate, esteroides, amiodarona, ácido valpróico), evidencia de enfermedad crónica de etiología viral o colestásica.

Se tomaron como casos a pacientes con hipotiroidismo en todo su espectro, del hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo franco, con o sin sustitución hormonal. Se analizó cada alteración tiroidea por separado, se separaron en los siguientes 4 grupos: (1) hipotiroidismo subclínico e (2) hipotiroidismo franco, ya conocidos o bien diagnosticados en el momento del estudio y a éstos se les separó en aquellos que estaban en tratamiento con hormona tiroidea en quienes se encontraban (3) infra sustituidos, (4) adecuadamente sustituidos o (5) sobre sustituidos en las pruebas obtenidas en el momento del estudio. Se evaluó en cada grupo la presencia de hígado graso no alcohólico, mediante el ultrasonido hepático y de éste se tomó la interpretación del radiólogo impresa en el reporte escrito del departamento de radiología e imagen y se catalogó como leve o moderado, independientemente del patrón de diseminación hepática (difuso o de distribución geográfica). Los pacientes con algún grado de hipotiroidismo se compararon con pacientes eutiroideos y contra los que se encontraban adecuadamente sustituidos.

Se ajustaron otras variables ya conocidas como factores de riesgo clásicos de síndrome metabólico, definidos por los criterios actuales de ATP III que son actualmente los más utilizados: Colesterol HDL alterado <40 mg/dL o <50 mg/dL en mujeres, hipertensión arterial sistémica definida como $\geq 130/85$ mmHg, hipertrigliceridemia niveles de Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL y glucosa alterada de ayuno (≥ 100 mg/dL) o diabetes mellitus, obesidad abdominal definida como una circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 en mujeres.⁵²

Entre otras variables se analizó por grupos de hipotiroidismo, el tipo de dislipidemia que presentaban utilizando los Criterios del ATP III para

hipercolesterolemia y según el riesgo de enfermedad coronaria utilizando el Score de Framingham.

Se calculó el NAFLD fibrosis score que es un sistema no invasivo de puntuación basado en diferentes parámetros de laboratorio que ayuda a estimar la cantidad de fibrosis hepática en pacientes con NAFLD. Se calculó con la siguiente fórmula: $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IG/Diabetes (si =1, no= 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT) ratio} - 0.013 \times \text{plaquetas (x10}^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dl)}$.⁵³

Definiciones

- *Hipotiroidismo*: es el resultado de la reducción o deficiencia de acción de hormona tiroidea sobre los tejidos periféricos. En el estudio cualquier paciente con diagnóstico previo de hipotiroidismo de cualquier etiología o que estuviera en tratamiento.

- *Hipotiroidismo subclínico*: se define como una alteración puramente bioquímica dada por niveles séricos de T4 y T3 libres dentro de los rangos de referencia del laboratorio, en presencia de niveles anormales de TSH. Algunos pacientes pueden tener síntomas vagos o inespecíficos sugestivos de hipotiroidismo, sin embargo no se puede identificar clínicamente, sino con base a resultados de estudio de laboratorio.⁴⁷

- *Síndrome metabólico*: La presencia de cualquier 3 de las siguientes 5 características: Colesterol HDL alterado $<40 \text{ mg/dL}$ o $<50 \text{ mg/dL}$ en mujeres, hipertensión arterial sistémica definida como $\geq 130/85 \text{ mmHg}$, hipertrigliceridemia definida por niveles de triglicéridos séricos $\geq 150 \text{ mg/dL}$ y glucosa alterada de

ayuno (≥ 100 mg/dL) o diabetes mellitus, o tratamiento para cualquiera de estas alteraciones y obesidad abdominal definida como una circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 en mujeres.

- *Dislipidemia*: Los criterios para definir si un paciente tenía dislipidemia, se establecieron con base en las recomendaciones del ATPIII para el tratamiento de la hipercolesterolemia se basa en los niveles de la fracción de LDL-C, éstos son influenciados por la coexistencia de Enfermedad coronaria y el número de factores de riesgo cardiovasculares. Se requiere de la estratificación individual del riesgo cardiovascular, que sirve de guía para el tratamiento. Para la asignación de riesgo se requieren 5 pasos. El primero es obtener los resultados mediante la toma de un perfil lipídico en ayuno y los niveles se clasifican como se muestra en la tabla:

Tabla 1. Clasificación de la ATPIII para Colesterol LDL, Colesterol total y HDL colesterol

LDL colesterol mg/dL	
<100	Óptimo
100 a 129	Aproximado o sobre lo óptimo
130 a 159	Limítrofe alto
160 a 189	Alto
≥ 190	Muy alto
Colesterol Total mg/dL	
<200	Deseable
200 a 239	Limítrofe alto
	Alto

≥240	
HDL colesterol mg/dL	
<40	Bajo
≥60	Alto

El paso (paso 2) siguiente es identificar los equivalentes de enfermedad cardíaca coronaria, es decir, aquellos factores de riesgo que ponen al paciente en riesgo similar para eventos cardiovasculares como la historia de enfermedad coronaria misma. Entre éstos se encuentran: la diabetes mellitus, la enfermedad arterial carotídea, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico o el conjunto de factores que confieran un riesgo Cardiovascular a 10 años >20%. También se considera un equivalente de enfermedad coronaria a la insuficiencia renal crónica (Creatinina plasmática >1.5 mg/dL o la Filtración glomerular calculada < 60mL/min por 1.73 m²). El tercer paso es identificar otros factores mayores de riesgo cardiovascular como son: tabaquismo, hipertensión, niveles bajos de colesterol HDL-C (<40 mg/dL), historia prematura de enfermedad cardiovascular en familiares (en hombres familiares en primer grado <55 años, en mujeres familiares en primer grado <65 años) y la edad (≥45 años en hombres, y ≥55 años en mujeres). La presencia de colesterol HDL≥60 mg/dL anula uno de los anteriores de la cuenta total, debido a que cuenta como factor de riesgo “negativo”.

El paso 4 si mas de dos factores de riesgo (diferentes de la elevación del nivel de LDL-C) están presentes en un paciente sin antecedente de enfermedad coronaria o equivalente de ésta, el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años debe

ser estimada usando la modificación de las tablas de riesgo de Framingham. El riesgo no debe ser estimado en pacientes sin enfermedad coronaria que tienen 0 a 1 factores de riesgo debido a que presentan un riesgo de enfermedad coronaria a 10 años < 10%. Un sinnúmero de factores de riesgo para enfermedad coronaria han sido sugeridos por datos epidemiológicos, como la obesidad, la inactividad física, la glucosa alterada de ayuno, marcadores de inflamación, homocisteína, anormalidades en trombosis y disfunción endotelial, sin embargo no existe evidencia de estudios clínicos controlados que tengan impacto sobre los desenlaces.⁵⁴

Con base a cada categoría de riesgo, la ATP III estableció las guías de tratamiento y con esto las metas de colesterol LDL en cada paciente. Se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2. Metas de colesterol LDL y puntos de corte para cambios del estilo de vida y terapia farmacológica en diferentes categorías de riesgo (ATP III)

Categoría de riesgo	Meta de LDL-C	Puntos de corte de colesterol LDL en los cuales debe iniciarse cambios terapéuticos en el estilo de vida	Puntos de corte de colesterol LDL en los cuales se debe considerar la terapia farmacológica
Enfermedad coronaria o equivalente de enfermedad coronaria (riesgo a 10 años >20%)	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	≥130 mg/dL; opcional entre 100 y 129 mg/dL
2 o más factores de riesgo (riesgo a 10 años ≤20%)	≤130 mg/dL	≥130 mg/dL	Si el riesgo a 10 años 10 a 20% >130mg/dL, si < 10%: ≥160 mg/dL
0 a 1 factores de riesgo	≤160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL; opcional de 160 a 189 mg/dL

Los criterios del ATPIII para metas de colesterol no HDL se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3. Metas de colesterol no-HDL

Categoría de riesgo	Meta colesterol no-HDL (mg/dL)
Enfermedad coronaria o equivalente (riesgo a 10 años >20%)	<130
2 o más factores de riesgo para enfermedad coronaria y riesgo a 10 años ≤20%	<160
0 a 1 factores de riesgo para enfermedad coronaria	<190

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se describen utilizando medias y desviación estándar. La comparación de medias se realizó con T de Student.

Las variables categóricas se describen con número (n) y porcentaje, se compararon por medio de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher.

Se consideró un valor de $p \leq 0.05$, como estadísticamente significativo.

IX. RESULTADOS

Características basales

Se incluyeron un total de 147 pacientes con pruebas de función tiroidea, con una media de edad de 42.6 ± 9.2 años, la mayoría mujeres con un 60.1%. De los cuales predominó el diagnóstico de hipotiroidismo al ingreso con 43.5% vs. 2% con hipertiroidismo, con una media de 9.6 años desde el diagnóstico. De éstos pacientes, únicamente 5 tenían diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, 2 de ellos en tratamiento, a diferencia del 96.6% de los pacientes hipotiroideos que se encontraban en tratamiento de sustitución hormonal con levotiroxina y sólo una minoría con liotironina o la combinación, recibiendo una media de dosis de $92.4 \mu\text{g}$ de levotiroxina al día.

Se reportó un consumo de alcohol leve de aproximadamente 2.2 copas por semana en el 85%. El 27.9% de los pacientes contaba con antecedente de síndrome metabólico, de los cuales el 41.4% tenía antecedente de dislipidemia, el 35.8% de obesidad o sobrepeso, el 8.8% de hipertensión arterial, el 6.9% de intolerancia a la glucosa y sólo el 2.0% de diabetes mellitus. (Tabla 1)

Tabla 1	
Características basales	
Variable	Valor n=147
Edad media (años)	42.6 ± 9.2

Género masculino	58 (39.4%)
Género femenino	89 (60.1%)
Antecedentes	
Tabaquismo	68 (45.6%)
Índice Tabáquico (paq/año) IT	3.8±8.2
Activo	33 (48.5%)
Consumo de alcohol	125 (85.0%)
Copas por semana	2.2±2.2
Consumo en g/día	4.4±4.5
Transfusión sanguínea	12 (8.1%)
Hepatitis	22 (14.9%)
Viral	18 (81.8%)
Autoinmune	1 (4.5%)
Tóxica/medicamentosa	1 (4.5%)
Desconocida	2 (9.0%)
Síndrome metabólico	41 (27.9%)
Hipertensión arterial Sistémica (HAS)	13 (8.8%)
TX farmacológico*	9 /13 (69.2%)
Diabetes mellitus (DM)	3 (2.0%)
TX farmacológico	3/3 (100%)
Intolerancia a la glucosa (IG)	10 (6.9%)
TX farmacológico	6/10 (60%)
Obesidad/Sobrepeso	38 (25.8%)
Dislipidemia	61 (41.4%)
TX farmacológico	20/61 (32.8)
Hiperuricemia	6 (4.0%)
Hipotiroidismo	58 (43.5%)
Tiempo diagnóstico en años	9.6±8.4
TX farmacológico	56/58 (96.6%)
Dosis levotiroxina (mcg/día)	92.4 ± 34.4
Hipotiroidismo subclínico	5 (3.4%)
TX farmacológico	2/5 (50%)
Hipertiroidismo	13 (8.8%)
TX farmacológico	5/13 (38.5%)

*TX *tratamiento*

En cuanto a los parámetros bioquímicos se obtuvo una media de TSH de 4.3±11.7. El 13.6% de los sujetos tenían hipertransaminasemia, con una media de AST fue de 27.8±18.1 mg/dL y 26.9±10.9 mg/dL de ALT. Los niveles de lípidos se

encuentran dentro de lo sugerido por las guías de ATPIII para la media de edad con una media de triglicéridos de 144.3±95.3 mg/dL, colesterol total de 196.1±40.2 mg/dL, HDL colesterol de 50.2±13.2 y LDL colesterol de 120.4±35 mg/dL. La media de PCR fue de 2.9±5.1 mg/L. El resto de las variables se encontraron dentro de los rangos de referencia. (Tabla 2)

Tabla 2. Características basales	
Variable	Valor n=147
Pruebas bioquímicas	
Biometría hemática	
Hemoglobina (g/dL)	14.6±1.5
Hematócrito (%)	42.4±6.7
Volumen Globular Medio (fl) VGM	91.2±4.3
Hemoglobina Corpuscular Media (pg) HCM	31±1.7
Plaquetas (*10 ³ /microL)	232±53
Leucocitos (*10 ³ /microL)	6.7±5.7
Química Sanguínea	
Glucosa (mg/dL)	93±18
Creatinina (mg/dL)	0.8±0.2
Nitrógeno uréico BUN (mg/dL)	12.8±3.4
Ácido úrico AU (mg/dL)	5.9±6.1
PFH	
Proteínas Totales (g/dL)	6.9±0.5
Albúmina (g/dL)	4.2±0.4
Globulinas (g/dL)	2.7±0.3
Bilirrubina Total BT (mg/dL)	0.9±0.4
Bilirrubina Directa BD (mg/dL)	0.1±0.1
Bilirrubina Indirecta BI (mg/dL)	0.5±0.5
Aspartato aminotransferasa AST (U/l)	27.8±18.1
Alanino aminotransferasa ALT (U/l)	26.9±10.9
Fosfatasa alcalina FA (U/l)	65.1±23.7
Deshidrogenasa láctica DHL (U/l)	150±26
Perfil de lípidos	
Triglicéridos TAG (mg/dL)	144.3±95.3
Colesterol Total (mg/dL)	196.1±40.2
HDL-C (mg/dL)	50.2±13.2

no-HDL col (mg/dL)	142.5±39.1
LDL-C (mg/dL)	120.4±35
PFT	
Tirotropina TSH (μUI/ml)	4.3±11.7
Tiroxina Total T4T (μg/dL)	8.5±2.3
Tiroxina libre T4L (ng/dL)	1.0±0.4
Triyodotironina T3 (ng/mL)	1.2±0.5
Marcadores de Inflamación y Riesgo Cardiovascular	
Proteína C Reactiva PCR (mg/L)	2.9±5.1
Otras pruebas laboratorio	
VIH	
No reactiva	138 (93.8%)
Hemoglobina glucosilada HbA1C (%)*	6.0±1

PFH Pruebas función hepática, PFT pruebas de función tiroidea, HDL colesterol de alta densidad, LDL colesterol de baja densidad

* Únicamente cuentan con esta prueba 10 pacientes

La mayoría de los pacientes tenían un peso normal (44.8%), siendo la media de peso de 72.1±15.4 kg y el IMC de 25.9±4.6 kg/m², es decir, por arriba del IMC normal, sin embargo, eso catalogó a la mayoría (42.1%) en sobrepeso y no en obesidad. Se agregó un 19% al diagnóstico de síndrome metabólico tras analizar los resultados del estudio. El 29.2% presentó alteraciones en el perfil lipídico, con predominio de hipertrigliceridemia aislada en un 35.4%, seguido de hipoalfalipoproteinemia con 34%, hipercolesterolemia 17% y sólo el 9.5% dislipidemia mixta.

Al tratarse de un estudio en población aparentemente sana que acude a hacerse una valoración médica preventiva, la mayoría de los pacientes se encontró que tenían bajo riesgo cardiovascular, con 0 a 1 factores de riesgo para enfermedad coronaria, por lo que únicamente el 5.4% obtuvo un Score de Framingham mayor al 20%.

Tras el estudio, un total de 44.8% de los sujetos fueron diagnosticados con algún grado de hipotiroidismo, de los cuales un 24.4% permanecían hipotiroideos debido a una deficiente sustitución y un 30.3% se encontraban sobre sustituidos con hormona tiroidea, lo que con fines clínicos hablaría de un hipertiroidismo iatrógeno. (Tabla 3)

Tabla 3. Características basales	
Variable	Valor n= 147
Medidas antropométricas	
Peso (kg)	72.1±15.4
Talla (cm)	165±16.3
Índice de Masa Corporal IMC (kg/m ²)	25.9±4.6
Circunferencia cintura (cm)	90.6±15.6
Circunferencia cadera (cm)	100.9±13.8
Índice cintura/cadera (ICC)	0.9±0.1
Porcentaje de grasa corporal (%)	29.4±7.5
Tensión arterial TA	
TA Sistólica (mmHg)	114.9±84.8
TA Diastólica (mmHg)	70.6±8.7
Ultrasonido hepático	
Esteatosis hepática	83 (56.4%)
Leve	60/83 (72.2%)
Moderada	23/83 (27.7%)
Colecistectomía	7 (4.7%)
Litiasis vesicular	6 (4.05%)
Factores de riesgo para enfermedad coronaria EC	
<u>Framingham Score</u>	
< 20%	139 (94.5%)
> 20%	8 (5.4%)
0 – 1 factor de riesgo EC	123 (83.6%)
≥2 factores de riesgo EC	24 (16.3%)
Equivalentes de EC	6 (4.0%)
Diagnósticos metabólicos	
Síndrome metabólico	28 (19.0%)
HAS	19 (12.9%)
Diabetes Mellitus	4 (2.7%)
Intolerancia a la glucosa	23 (15.6%)
Obesidad/Sobrepeso	40 (27.2%)

Hipoalfalipoproteinemia	53 (36.0%)
Hipertrigliceridemia	52 (35.4%)
Dislipidemia	43 (29.2%)
Hipercolesterolemia	25 (17%)
Dislipidemia mixta	14 (9.5%)
Hipoalfalipoproteinemia	50 (34.0%)
Hipertrigliceridemia	52 (35.4%)
Estatus Tiroideo	
Eutiroidismo	79 (53.7%)
Hipotiroidismo	66 (44.8%)
Subclínico	7/66 (10.6%)
Manifiesto	59/66 (89.3%)
Tratamiento de sustitución hormonal	61/66 (92.4%)
Infra Sustitución	16/66 (24.4%)
Adecuada sustitución	30/66 (45.4%)
Sobre Sustitución	20/66 (30.3%)
Hipertiroidismo	2 (2%)
NAFLD Score	
Fibrosis	1 (0.7%)
Indeterminado	37 (25.1%)
Sin fibrosis	109 (74.1%)

Comparación entre pacientes hipotiroideos y eutiroides

Al comparar las características demográficas de los pacientes algún grado de hipotiroidismo contra los sujetos eutiroides, se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, siendo de mayor edad el grupo con hipotiroidismo. El consumo de alcohol fue mayor en el grupo de eutiroides, sin embargo, el consumo es similar en ambos grupos de alrededor de 2.2±2.2 copas por semana.

Al analizar a pacientes con hipotiroidismo en tratamiento con una sustitución hormonal deficiente, es decir, infra sustituidos que se comportan clínicamente como pacientes con franco hipotiroidismo, se encontraron resultados similares a los encontrados en pacientes hipotiroideos, sin embargo, resaltan algunas

características en este grupo de pacientes como son: un mayor índice tabáquico y más consumo de alcohol. (Tabla 4)

Tabla 4					
Características demográficas y antecedentes de pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infra sustituido en comparación con el eutiroidismo					
Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo n=66	Valor p	Infra Sustitución n=16	Valor p
Edad	39.7±8.1	45.8±9.0	0.0001	45.9±8.2	0.0065
Género					
Hombres	36 (45.5%)	21 (31.8%)	0.124	4 (25%)	0.1689
Mujeres	43 (54.4%)	45 (68.1%)		12 (75%)	
Tabaquismo	42 (53.1%)	26 (39.3%)	0.1324	7 (43.7%)	0.5875
IT (paq/año)	4.04±10.6	11.3±11.8	0.0001	17±13.6	0.0001
Activo	18 (22.7%)	4 (6.0%)	0.0053	2 (12.5%)	0.5091
Consumo de alcohol	72 (91.1%)	49 (74.2%)	0.007	9 (56.2%)	0.0018
Copas por semana	2.2±2.2	2.2±2.4	1.000	2.1±1.8	0.8651
Consumo en g/día	4.5±4.3	4.3±4.8	0.7918	4.2±3.5	0.7941
Transfusión	7 (8.8%)	4 (6.0%)	0.7544	1 (6.25%)	1.000
Hepatitis	11 (13.9%)	11 (16.6%)	0.6510	6 (37.5%)	0.0358
Viral	9 (11.3%)	8 (12.1%)	1.000	4 (25%)	0.2233
Autoinmune	0	1 (1.5%)	0.4552	0	-
Tóxica	0	1 (1.5%)	0.4552	1 (6.25%)	0.1684
Desconocida	1 (1.3%)	1 (1.5%)	1.000	1 (6.25%)	1.000
Síndrome metabólico	23 (29.1%)	17 (25.7%)	0.7112	2 (12.5%)	0.2227
HAS	7 (8.8%)	5 (7.5%)	1.000	1 (6.25%)	1.000
DM	1 (1.3%)	2 (3.0%)	0.5914	0	1.000
IGF	5 (6.3%)	5 (7.5%)	1.000	0	0.5834
Obesidad	23 (29.1%)	14 (21.2%)	0.3401	2 (12.5%)	0.2227
Dislipidemia	37 (46.8%)	23 (34.8%)	0.1763	4 (25%)	0.1658
Hiperuricemia	2 (2.5%)	3 (4.5%)	0.6595	1 (6.25%)	0.4287

Como ya se mencionó, no se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de criterios de síndrome metabólico entre ambos grupos, sin embargo se observó que los eutiroides tienen menor riesgo cardiovascular en términos de marcadores como la Proteína C Reactiva, con mayor porcentaje de pacientes

eutiroides (53.1%) con niveles < 1mg/L comparado con los hipotiroides (31.8%) (p=0.011).

Dentro del hipotiroidismo, los sujetos con infra sustitución tienen mayor riesgo cardiovascular expresado en proporción de pacientes con niveles de PCR >1 mg/L (43.7%), y con Scores de Framingam mayores de 20% (43.7%) vs. 5% y 4.5% (p=0.0002) en el grupo eutiroides y el de hipotiroidismo, respectivamente. Este riesgo es mayor a pesar de presentar un menor número de factores de riesgo cardiovascular, quizá en parte explicado por la mayor edad y niveles mayores de colesterol no HDL que también mostraron significancia estadística.

Los pacientes con adecuada sustitución en teoría deberían comportarse clínicamente similar a los pacientes eutiroides, sin embargo, en este grupo de pacientes como en el resto de los hipotiroides, se observó mayor riesgo de enfermedad coronaria por Score de Framingam mayor al 20% (en 20% vs 5% de los eutiroides) a pesar de tener un menor número de factores de riesgo por paciente. La mayoría de éstos pacientes con niveles de PCR < 1 mg/L (43.3%), pero significativamente mas pacientes con riesgo intermedio con PCR de 1 a 3 mg/L (30%) y alto >3 mg/L (26.6%) de PCR que su contraparte eutiroides (22.7% y 24% respectivamente). (Tabla 5)

Tabla 5					
Factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad coronaria de pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infra sustituido en comparación con el eutiroidismo					
Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo n=66	Valor p	Infra Sustitución n=16	Valor p
Framingham Score	75 (94.9%)	58 (87.8%)	0.1419	9 (56.2%)	0.0002

<20%	4 (5%)	3 (4.5%)	1.000	7 (43.7%)	0.0002
>20%	69 (87.3%)	51 (77.2%)	0.1262	9 (56.2%)	0.0076
0 – 1 factor de riesgo EC	10 (12.6%)	12 (18.2%)	0.3651	7 (43.7%)	0.0076
Equivalentes de EC	4 (5%)	3 (4.5%)	1.000	0	1.000
PCR					
< 1 mg/L	42 (53.1%)	21 (31.8%)	0.0118	2 (12.5%)	0.0047
1 - 3 mg/L	18 (22.7%)	20 (30.3%)	0.3459	7 (43.7%)	0.1176
> 3 mg/L	19 (24.0%)	20 (30.3%)	0.4540	7 (43.7%)	0.1288
Síndrome metabólico	16 (20.2%)	11 (16.6%)	0.6705	6 (37.5%)	0.1910
HAS	4 (5.06%)	3 (4.5%)	1.000	1 (6.25%)	1.000
DM o IG	12 (15.1%)	14 (21.2%)	0.3892	3 (18.7%)	0.7131
Obesidad (Circ. cintura)	8 (10.1%)	13 (19.6%)	0.1540	5 (31.2%)	0.0403
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6%)	24 (36.3%)	0.5991	6 (37.5%)	0.7711
Hipertrigliceridemia	32 (40.5%)	19 (28.8%)	0.1643	7 (43.7%)	1.000
Dislipidemia	20 (25.3%)	21 (31.8%)	0.4598	6 (37.5%)	0.3617
Hipercolesterolemia	11 (13.9%)	14 (21.2%)	0.2756	6 (37.5%)	0.0358
Dislipidemia mixta	9 (11.4%)	5 (7.5%)	0.5753	3 (18.75%)	0.4192
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6%)	24 (36.3%)	0.5991	6 (37.5%)	0.7711
Hipertrigliceridemia	32 (40.5%)	19 (28.8%)	0.1643	7 (43.7%)	1.000

En cuanto a las características de antropometría los pacientes hipotiroideos presentaban talla significativamente mas baja, mayor porcentaje de grasa corporal y proporción de pacientes con sobrepeso que los sujetos eutiroides. (Tabla 6)

Tabla 6
Medidas antropométricas y cifras tensionales de pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infra sustituido en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo n=66	Valor p	Infra Sustitución n=16	Valor p
Peso (kg)	73.3±16.0	70.6±15	0.2996	73.2±13.9	0.9815
Talla (cm)	167.8±8.8	162.1±22.3	0.0387	161.9±7.3	0.0138
Circunferencia cintura (cm)	91.3±12.6	90±19.0	0.6232	94.5±10.7	0.3456
Circunferencia cadera (cm)	101.4±13.7	100.2±14.2	0.6062	107.9±11.4	0.0791
ICC	0.9±0.1	0.9±0.2	1.000	0.9±0.1	1.000
% grasa corporal	28.9±8.0	30±6.9	0.3819	37.5±7.0	0.0001
IMC (kg/m ²)	25.9±5.1	25.8±4.2	0.8989	27.9±4.3	0.1463
Normal ≥18.5-24.9	37 (46.8%)	28 (42.2%)	0.6186	3 (18.7%)	0.0517
Sobrepeso ≥25-29.9	32 (40.5%)	29 (43.9%)	0.7366	10 (62.5%)	0.1664

Obesidad GI $\geq 30 - 34.9$	7 (8.8%)	6 (9.0%)	1.000	3 (18.7%)	0.3643
Obesidad GII $\geq 35 - 39.9$	2 (2.5%)	2 (3.0%)	1.000	0	1.000
Obesidad GIII ≥ 40	1 (1.2%)	1 (1.5%)	1.000	0	1.000
Tensión arterial TA					
TA Sistólica (mmHg)	108.5 \pm 11.2	106.5 \pm 10.5	0.2725	106.5 \pm 11.1	0.5158
TA Diastólica (mmHg)	70.6 \pm 8.8	70.4 \pm 8.6	0.8907	71.8 \pm 7.5	0.6121

Los pacientes con adecuada sustitución hormonal, tenían mayor edad al igual que la generalidad de los pacientes hipotiroideos, tuvieron mayor índice tabáquico aunque en menor proporción que los eutiroides y menos pacientes con tabaquismo activo. También tienen talla mas baja, con una media de circunferencia de cintura también menor y por tanto menor índice cintura-cadera.

Los pacientes sobre sustitución hormonal también tenían mayor edad e índice tabáquico y no tienen diferencias en cuanto a antecedentes de síndrome metabólico al igual que el resto de los hipotiroideos. (Tabla 7)

Tabla 7
Antecedentes patológicos y no patológicos de pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobre sustituido en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Sustitución adecuada n=30	Valor p	Sobre Sustitución n=20	Valor p
Edad	39.7 \pm 8.1	45.0 \pm 8.3	0.0031	47.1 \pm 10.9	0.0010
Género					
Hombres	36 (45.5%)	10 (33.3%)	0.2834	7 (35%)	0.4561
Mujeres	43 (54.4%)	20 (66.6%)		13 (65%)	
Tabaquismo	42 (53.1%)	9 (30%)	0.0340	8 (40%)	0.3262
IT (paq/año)	4.04 \pm 10.6	8.5 \pm 9.3	0.0452	11.3 \pm 14.5	0.0131
Activo	18 (22.7%)	0	0.0028	1 (5%)	0.1099
Consumo de alcohol	72 (91.1%)	20 (66.6%)	0.0056	16 (80%)	0.2252
Copas por semana	2.2 \pm 2.2	1.9 \pm 2.0	0.5162	2.6 \pm 2.9	0.4988
Consumo en g/día	4.5 \pm 4.3	3.8 \pm 4.1	0.4438	5.1 \pm 5.8	0.6060
Transfusión	7 (8.8%)	1 (3.3%)	0.4409	2 (10%)	1.000
Hepatitis	11 (13.9%)	2 (6.6%)	0.5086	1 (5%)	0.4501
Viral	9 (11.3%)	1 (3.3%)	0.2791	1 (5%)	0.6818
Autoinmune	0	1 (3.3%)	0.2752	0	1.000

Tóxica	0	0	1.000	0	1.000
Desconocida	1 (1.3%)	0	1.000	0	1.000
Síndrome metabólico	23 (29.1%)	5 (16.6%)	0.2256	9 (45%)	0.1903
Hipertensión arterial	7 (8.8%)	1 (3.3%)	0.4409	3 (15%)	0.4176
Diabetes mellitus	1 (1.3%)	0	1.000	0	1.000
Intolerancia a la glucosa	5 (6.3%)	3 (10%)	0.6817	2 (10%)	0.6266
Obesidad/Sobrepeso	23 (29.1%)	7 (23.3%)	0.6359	4 (20%)	0.5762
Dislipidemia	37 (46.8%)	8 (26.5%)	0.0808	9 (45%)	1.000
Hiperuricemia	2 (2.5%)	1 (3.3%)	1.000	2 (10%)	0.1807

Por otro lado, llama la atención que los pacientes sobre sustituidos, a pesar de su estado hipertiroides, tienen un riesgo cardiovascular mayor, aún sin tener diferencias en el resto de las variables conocidas de síndrome metabólico. Pues presentan significativamente menor proporción de pacientes con PCR < 1 mg/L que el grupo eutiroides (20% vs 53.1% p=0.0112). Aunque sin diferencias significativas en el Framingham score y factores de riesgo de enfermedad coronaria con excepción de un 35% de pacientes con diabetes mellitus. (Tabla 8)

Tabla 8
Factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad coronaria de pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobre sustituido en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Sustitución adecuada n=30	Valor p	Sobre Sustitución n=20	Valor p
Framingham Score					
<20%	75 (94.9%)	24 (80%)	0.0252	19 (95%)	1.000
>20%	4 (5%)	6 (20%)	0.0252	1 (5%)	1.000
0 – 1 factor de riesgo EC	69 (87.3%)	21 (70%)	0.0471	15 (75%)	0.1771
≥2 factores de riesgo EC	10 (12.6%)	9 (30%)	0.0471	5 (25%)	0.1771
Equivalentes de EC	4 (5.0%)	1 (3.3%)	1.000	2 (10%)	0.5977
PCR					
<1 mg/L	42 (53.1%)	13 (43.3%)	0.3968	4 (20%)	0.0112
1 - 3 mg/L	18 (22.7%)	9 (30%)	0.0549	8 (40%)	0.1550
>3 mg/L	19 (24.0%)	8 (26.6%)	0.8065	8 (40%)	0.1683
Síndrome metabólico	16 (20.2%)	4 (13.3%)	0.5808	1 (5%)	0.1819
HAS	4 (5.06%)	2 (6.6%)	0.6661	0	0.5799
DM/IG	12 (15.1%)	4 (13.3%)	1.000	7 (35%)	0.0586

Obesidad	8 (10.1%)	3 (10%)	1.000	5 (25%)	0.1302
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6%)	10 (33.3%)	1.000	8 (40%)	0.5963
Hipertrigliceridemia	32 (40.5%)	6 (20%)	0.0706	6 (30%)	0.4491
Dislipidemia	20 (25.3%)	10 (33.3%)	0.1185	5 (25%)	1.000
Hipercolesterolemia	11 (13.9%)	4 (13.3%)	1.000	4 (20%)	0.4960
Dislipidemia mixta	9 (11.4%)	0	0.0609	2 (10%)	1.000
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6%)	10 (33.3%)	1.000	8 (40%)	0.5963
Hipertrigliceridemia	32 (40.5%)	6 (20%)	0.0706	6 (30%)	0.4491

Pruebas bioquímicas

De los pacientes con dislipidemia, los pacientes con hipotiroidismo infra sustituido tuvieron la mas alta prevalencia con 37.5%, seguido del 31.8% en sujetos hipotiroideos y 25.3% en los eutiroideos, sin una significancia estadística. En contraparte, los pacientes hipotiroideos presentaron niveles menores de triglicéridos con significancia estadística, quizá debido al efecto del enfermo sano. (Tablas 5 y 9)

Algunas alteraciones bioquímicas encontradas en pacientes con infra sustitución de hormona tiroidea fueron hemoglobina baja, fosfatasa alcalina elevada pero aún dentro de rangos normales, hipoproteinemia y niveles más bajos de albúmina comparativamente sin llegar a ser hipoalbuminemia.

Característicamente los pacientes eutiroideos presentaban niveles mas elevados de ALT (alanino aminotransferasa) de manera significativa, sin embargo, con niveles aún dentro del rango de la normalidad con una media de 27.5 ± 9 . (Tabla 9)

Tabla 9

Parámetros bioquímicos de pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infra sustituido en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo n=66	Valor p	Infra Sustitución n=16	Valor p
Biometría hemática					
Hemoglobina (g/dL)	14.8±1.5	14.4±1.4	0.1015	13.7±1.4	0.0082
Hematócrito (%)	42.5±8.3	42.4±3.8	0.9282	40.4±4.1	0.3272
VGM (fl)	91.0±4.1	91.8±4.3	0.2544	92.8±2.7	0.0963
HCM (pg)	30.9±1.7	31.2±1.8	0.3046	31.5±1.0	0.1767
Plaquetas (*10 ³ /microl)	232±51	234±56	0.8224	250±58	0.2115
Leucocitos (*10 ³ /microl)	7.3±7.6	5.9±1.2	0.1410	6.5±1.4	0.6770
Química Sanguínea					
Glucosa (mg/dL)	94.3±23.2	91.6±8.4	0.3711	93.8±11	0.9332
BUN (mg/dL)	12.5±3.4	13.1±3.6	0.3046	12.4±4	0.9173
Creatinina (mg/dL)	0.8±0.2	0.8±0.2	1.000	0.8±0.1	1.000
Ácido úrico (mg/dL)	6.4±8.1	5.3±1.4	0.2779	5.1±1.2	0.5251
Pruebas función hepática					
Proteínas Totales (g/dL)	7.0±0.5	7.1±0.5	0.2324	6.7±0.3	0.0230
Albumina (g/dL)	4.3±0.4	4.2±0.4	0.1360	4.0±0.2	0.0044
Globulinas (g/dL)	2.8±0.4	2.8±0.3	1.000	2.7±0.3	0.3467
Bilirrubina Total BT (mg/dL)	0.9±0.4	0.9±0.2	1.000	0.7±0.4	0.0714
Bilirrubina Directa BD (mg/dL)	0.1±0.1	0.1±0.0	1.000	0.1±0.0	1.000
Bilirrubina Indirecta BI (mg/dL)	0.5±0.5	0.5±0.5	1.000	0.4±0.5	0.4675
AST (U/l)	30.2±20.9	26±10.7	0.1416	24.2±13.5	0.2741
ALT (U/l)	27.5±9.6	24.1±6.7	0.0165	25.3±8.5	0.3970
FA (U/l)	63.7±17.6	65±21.3	0.6879	78.4±27.2	0.0071
DHL (U/l)	151.3±26.5	154.6±28.2	0.4695	155.2±19.8	0.5788
Perfil de lípidos					
TAG (mg/dL)	159±115.8	126.3±60.5	0.0403	167.9±71.7	0.7683
Colesterol Total (mg/dL)	195.6±38.2	196.3±39.2	0.9137	211.3±22	0.1159
HDL-C (mg/dL)	49.1±12.2	51.3±14.1	0.3155	47.7±8.2	0.6621
no-HDL Col (mg/dL)	142.1±38.9	143.3±36.3	0.8491	163.5±22.9	0.0365
LDL-C (mg/dL)	119.3±33.8	121.1±32.9	0.7470	130.1±18.5	0.2190

Los pacientes con adecuada sustitución de hormona tiroidea, característicamente presentan niveles menores de AST (aspartato aminotransferasa) con respecto al grupo eutiroides, sin superar el rango considerado dentro de la normalidad. Así mismo presentan niveles menores de triglicéridos probablemente por una adecuada sustitución de la función tiroidea.

Los pacientes sobre sustituidos presentan niveles significativamente menores de proteínas totales, albúmina y globulinas que su contraparte eutiroides, sin salirse de los rangos de la normalidad. (Tabla 10)

Tabla 10					
Parámetros bioquímicos de pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobre sustituido en comparación con el eutiroidismo					
Variable	Eutiroidismo n=79	Sustitución adecuada n=30	Valor p	Sobre Sustitución n=20	Valor p
Biometría hemática					
Hemoglobina (g/dL)	14.8±1.5	14.5±1.4	0.3446	14.6±1.1	0.5778
Hematócrito (%)	42.5±8.3	42.6±3.9	0.9497	43.1±3.3	0.7527
VGM (fl)	91.0±4.1	91.8±4.5	0.3778	90.8±5.2	0.8542
HCM (pg)	30.9±1.7	31.3±1.7	0.2750	30.8±2.0	0.8212
Plaquetas (*10 ³ /microL)	232±51	236±55	0.7211	228±61	0.7641
Leucocitos (*10 ³ /microL)	7.3±7.6	5.8±1.4	0.2865	14.6±1.1	0.3821
Química Sanguínea					
Glucosa (mg/dL)	94.3±23.2	90±6.0	0.3196	92.6±9.4	0.7496
BUN (mg/dL)	12.5±3.4	12.9±4.5	0.6181	13.5±2.6	0.2232
Creatinina (mg/dL)	0.8±0.2	0.8±0.2	1.000	0.8±0.2	1.000
Ácido úrico (mg/dL)	6.4±8.1	5.0±1.3	0.3496	5.6±1.6	0.6624
PFH					
Proteínas Totales (g/dL)	7.0±0.5	6.9±0.4	0.3285	6.7±0.5	0.0184
Albúmina (g/dL)	4.3±0.4	4.2±0.2	0.1944	4.1±0.3	0.0393
Globulinas (g/dL)	2.8±0.4	2.7±0.3	0.2171	2.6±0.3	0.0393
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.9±0.4	0.9±0.4	1.000	0.8±0.2	0.2822
Bilirrubina Directa (mg/dL)	0.1±0.1	0.1±0.1	1.000	0.1±0.0	1.000
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0.5±0.5	0.6±0.6	0.3800	0.4±0.4	0.4093
AST (U/l)	30.2±20.9	22.5±11.2	0.0585	25.9±9.8	0.3741
ALT (U/l)	27.5±9.6	24.7±7.8	0.1564	26.2±5.8	0.5645

FA (U/l)	63.7±17.6	59.3±19.3	0.2589	60.2±15.4	0.4180
DHL (U/l)	151.3±26.5	154.9±28.2	0.5350	145.1±24.3	0.3447
Perfil de lípidos					
TAG (mg/dL)	159±115.8	110.9±55.1	0.0316	131.7±52.7	0.3080
Colesterol Total (mg/dL)	195.6±38.2	187.1±34.3	0.2889	191.5±51.7	0.6918
HDL-C (mg/dL)	49.1±12.2	53.8±14.5	0.0913	49.8±15.5	0.8290
no-HDL Col (mg/dL)	142.1±38.9	131±31.3	0.1647	138.8±45.8	0.7445
LDL-C (mg/dL)	119.3±33.8	113±28.6	0.3677	116.7±43.3	0.7727

NAFLD en el espectro del hipotiroidismo

En cuanto al desenlace primario se encontró un porcentaje general de pacientes con esteatosis hepática de 56.4%, con predominio de la esteatosis leve. A la mayoría se le catalogó sin fibrosis por medio del NAFLD score y el 25.3% presentó hipertransaminasemia. (Tabla 1)

La esteatosis hepática se asoció con hipotiroidismo independientemente de si éste era subclínico o manifiesto, estuvo presente en un 62.1% en hipotiroidismo vs. 51.8% en los eutiroideos, aunque no alcanzó significancia estadística. Sin embargo, la asociación con la esteatosis leve si fue significativa, 51.5% de los hipotiroideos vs. 31.6% de eutiroideos ($p=0.0180$), y aún mayor para los infra sustituidos, del 62.5% ($p= 0.0253$). El grado de hipotiroidismo puede predecir un grado leve de esteatosis, independientemente de otros factores del síndrome metabólico.

Así mismo, se encontró que el hipotiroidismo está asociado a un riesgo bajo de fibrosis hepática utilizando el NAFLD score, con significancia estadística. Y que un porcentaje no despreciable de los pacientes hipotiroideos 34.8%, se relacionan con un riesgo indeterminado de fibrosis en contraparte con 16.4% de los eutiroideos ($p=0.0126$).

En cuanto a los pacientes infra sustituidos, es decir, con sustitución deficiente, la esteatosis se presentó en el 75% de los pacientes. La mayoría, (62.5%) con esteatosis leve comparada con los eutiroides, 31.6%. ($p=0.0252$). Con menor riesgo de fibrosis sin tener significancia estadística. (Tabla 11)

Tabla 11
 Marcadores de Esteatosis y Fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infra sustituido en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo n=66	Valor p	Infra Sustitución n=16	Valor p
Ultrasonido hepático					
Esteatosis hepática	41 (51.8%)	41 (62.1%)	0.2417	12 (75%)	0.1052
Leve	25 (31.6%)	34 (51.5%)	0.0180	10 (62.5%)	0.0253
Moderada	16 (20.2%)	7 (10.6%)	0.1700	2 (12.5%)	0.7283
NAFLD Score					
Sin fibrosis	65 (82.2%)	43 (65.1%)	0.0222	11 (68.7%)	0.3010
Indeterminado	13 (16.4%)	23 (34.8%)	0.0126	5 (31.2%)	0.1766
Fibrosis	1 (1.2%)	0	1.000	0	1.000
Hipertransaminasemia	14 (17.7%)	6 (9.0%)	0.1533	1 (6.25%)	0.4532

Por último se analizó a los pacientes sobre sustituidos, quienes teóricamente se comportan clínicamente como hipertiroideos, por lo que llama de manera importante la atención que hasta el 80% tengan esteatosis hepática, siendo ésta también leve en la mayoría, contra el 43.3% de los pacientes con sustitución adecuada ($p=0.0183$). La mayoría de los pacientes con esta alteración tiroidea muestran riesgo bajo de fibrosis hepática por NAFLD, sin embargo, no se puede subestimar la gran cantidad de pacientes que sitúa en riesgo indeterminado, esto con un valor estadístico significativo. (Tabla 12)

Tabla 12

Marcadores de Esteatosis y Fibrosis hepática de pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobre sustituido en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Sustitución adecuada n=30	Valor p	Sobre Sustitución n=20	Valor p
USG hepático					
Esteatosis hepática	41 (51.8%)	13 (43.3%)	0.5211	16 (80%)	0.0252
Leve	25 (31.6%)	10 (33.3%)	1.000	14 (70%)	0.0039
Moderada	16 (20.2%)	3 (19%)	0.2665	2 (10%)	0.5158
NAFLD Score					
Sin fibrosis	65 (82.2%)	20 (66.6%)	0.1185	12 (60%)	0.0666
Indeterminado	13 (16.4%)	10 (33.3%)	0.0676	8 (40%)	0.0318
Fibrosis	1 (1.2%)	0	1.000	0	1.000
Hipertransaminasemia	14 (17.7%)	3 (10%)	0.3903	2 (10%)	0.5144

Hipotiroidismo subclínico

Las características basales de estos pacientes son similares a las de los sujetos eutiroides (Tabla 13). Al comparar a los pacientes con hipotiroidismo subclínico separado del resto de hipotiroideos, se encontraron similitudes en el comportamiento de la enfermedad. Dentro de las diferencias significativas encontradas fueron la mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso y niveles significativamente más elevados de colesterol total y colesterol LDL en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de esteatosis y el riesgo de fibrosis en estos pacientes. (Tabla 14)

Tabla 13

Antecedentes patológicos y no patológicos de pacientes con hipotiroidismo subclínico en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo Subclínico n=7	Valor p
Edad	39.7±8.1	41.4±12.9	0.6147
Género			
Hombres	36 (45.5%)	3 (42.8%)	1.000
Mujeres	43 (54.4%)	4 (57.1%)	
Tabaquismo	42 (53.1%)	2 (28.5%)	0.2601
IT (pag/año)	4.04±10.6	5.5±6.3	0.7215
Activo	18 (22.7%)	1 (14.2%)	1.000
Consumo de alcohol	72 (91.1%)	5 (71.4%)	0.1553
Copas por semana	2.2±2.2	1.6±2.1	0.4897
Consumo en g/día	4.5±4.3	3.1±4.1	0.4098
Transfusión	7 (8.8%)	0	1.000
Hepatitis	11 (13.9%)	1 (14.2%)	1.000
Viral	9 (11.3%)	1 (14.2%)	1.000
Autoinmune	0	0	
Tóxica	0	0	
Desconocida	1 (1.3%)	0	1.000
Síndrome metabólico	23 (29.1%)	3 (42.8%)	0.4274
HAS	7 (8.8%)	1 (14.2%)	0.5083
DM	1 (1.3%)	0	1.000
IG	5 (6.3%)	0	1.000
Obesidad	23 (29.1%)	2 (28.5%)	1.000
Dislipidemia	37 (46.8%)	4 (57.1%)	0.7044
Hiperuricemia	2 (2.5%)	0	1.000

Tabla 14

Diferencias de pacientes con hipotiroidismo subclínico en comparación con el eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79	Hipotiroidismo Subclínico n=7	Valor p
Síndrome metabólico	16 (20.2%)	1 (14.2%)	1.000
HAS	4 (5.06%)	0	1.000
Diabetes Mellitus/IG	12 (15.1%)	2 (28.5%)	0.3188
Obesidad/Sobrepeso	8 (10.1%)	3 (42.8%)	0.0417
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6%)	2 (28.5%)	1.000
Hipertrigliceridemia	32 (40.5%)	1 (14.2%)	0.2423
Perfil de lípidos			
TAG (mg/dL)	159±115.8	107.3±52.3	0.2470
Colesterol Total (mg/dL)	195.6±38.2	229.3±35.8	0.0273

HDL-C (mg/dL)	49.1±12.2	55.3±18.7	0.2219
no-HDL Col (mg/dL)	142.1±38.9	170.1±36.0	0.0701
LDL-C (mg/dL)	119.3±33.8	156.6±23.3	0.0055
Medidas antropométricas			
Peso (kg)	73.3±16.0	70.2±14.5	0.6223
Talla (cm)	167.8±8.8	168.0±8.7	0.9541
Circunferencia cintura (cm)	91.3±12.6	104.4±44.3	0.0535
Circunferencia cadera (cm)	101.4±13.7	100.4±5.3	0.8490
ICC	0.9±0.1	1.0±0.4	0.0817
% grasa corporal	28.9±8.0	28.9±5.2	1.000
USG hepático			
Esteatosis hepática	41 (51.8%)	4 (57.1%)	1.000
Leve	25 (31.6%)	4 (57.1%)	0.2191
Moderada	16 (20.2%)	0	0.3393
NAFLD Score			
Sin fibrosis	65 (82.2%)	4 (57.1%)	0.1355
Indeterminado	13 (16.4%)	3 (42.8%)	0.1162
Fibrosis	1 (1.2%)	0	1.000
Hipertransaminasemia	14 (17.7%)	0	0.1169

X. DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio es la asociación de NAFLD con el hipotiroidismo, su presencia sugiere mayor riesgo de tener esteatosis en un grado leve y con un riesgo de fibrosis bajo o indeterminado. Lo que obligaría a descartar su presencia mediante otros estudios como fibroscan o fibrotest en estos pacientes.

Liangpunsakul y Chalasani⁵⁵ demostraron la asociación del hipotiroidismo con NAFLD, sin embargo fue un estudio con una muestra muy pequeña y no incluyó pruebas de función tiroidea. Otro estudio realizado por Silveira et al.⁵⁶ estableció una relación de NAFLD con disfunción tiroidea pero incluyó pacientes con diferentes enfermedades hepáticas y no ajustó otras variables metabólicas.

La esteatosis hepática no se asoció con elevación de enzimas hepáticas en ninguno de los dos grupos tanto hipotiroideos como en sujetos con función tiroidea normal. A diferencia de otros estudios⁶¹, que han establecido una asociación significativa entre el hipotiroidismo y la sospecha de NAFLD diagnosticada mediante una ALT anormal, en este estudio no se pudo establecer esa asociación puesto que no era el objetivo principal. Sin embargo, existen estudios que han mostrado que existen biomarcadores séricos, específicamente ALT, que en concentraciones elevadas pero aún dentro del intervalo de referencia correlaciona como marcador subrogado de NAFLD, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática, con diferencias de los niveles en relación a la edad, el IMC y

otros factores metabólicos.⁵⁷ Otros predictores independientes de esteatohepatitis no alcohólica son los niveles elevados de TSH y niveles bajos de colesterol total.⁵⁸

En este estudio no se encontró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieran una mayor prevalencia de esteatosis estadísticamente significativa, a diferencia de otro estudio por Xu et al.⁵⁹ en pacientes de edad avanzada que concluyó que la disfunción tiroidea aún dentro del rango de la normalidad, se asocia con NAFLD, sin embargo, ese estudio incluyó sólo pacientes eutiroideos por lo que resulta difícil generalizar sus resultados.

Varios estudios han asociado al hipotiroidismo subclínico con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.⁶⁰ En este estudio se observó mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo tanto subclínico como clínico franco, determinado por el Score de Framingham y los niveles de PCR.

A diferencia de otros estudios que establecen una mayor prevalencia conforme aumentan los niveles de TSH,⁶¹ lo que sugiere una asociación dentro el espectro del hipotiroidismo, la fortaleza de este estudio es que evaluó pacientes hipotiroideos en tratamiento de sustitución hormonal y se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de esteatosis leve en pacientes con hipotiroidismo que se encontraban inadecuadamente sustituidos. En general, los pacientes con hipotiroidismo la mayoría tienen esteatosis por lo que se asume que requerirán algún otro estudio para establecer el grado de fibrosis en especial si se asocia con otros factores del síndrome metabólico.

Nuestros resultados confirman la relación del hipotiroidismo con NAFLD diagnosticado mediante ultrasonografía a pesar de no tener hipertransaminasemia como se observó en el estudio de Chung et al.⁶¹

Las limitaciones que tiene este estudio son su carácter transversal, lo que limita el poder para establecer una relación causal y que su diseño no permitió realizar pruebas para ajustar otras variables conocidas de síndrome metabólico. Se basó en el diagnóstico ultrasonográfico de NAFLD y no en una biopsia, lo que puede estar infra estimando a los pacientes con fibrosis, además el ultrasonido no identifica infiltración hepática menor al 30% y presenta variabilidad intra e interobservador. Sin embargo es por eso que se calculó el NAFLD score para estratificar a los pacientes que requieren un estudio mas invasivo para establecer la presencia y el grado de fibrosis. El estudio no tuvo un poder estadístico para establecer al hipotiroidismo como factor de riesgo independiente, sin embargo fuertemente lo sugiere, puesto que se realizó en población sana con factores determinantes de NAFLD como obesidad y síndrome metabólico similares en todos los grupos. Se desconoce si el hipotiroidismo contribuye directamente en el desarrollo de NAFLD, o bien podría estar asociado a otros factores no medidos, como resistencia a la insulina. Se necesitan mas estudios para investigar el papel exacto del hipotiroidismo en NAFLD.

XI. CONCLUSIONES

Estos hallazgos sugieren que el hipotiroidismo juega un papel en la esteatosis hepática independientemente de otros factores metabólicos de riesgo ya conocidos, confirmando que existe una asociación clínicamente relevante entre estas dos enfermedades. Y que esta asociación es más prevalente en los

pacientes que son tratados pero que permanecen hipotiroideos debido a una inadecuada sustitución hormonal.

XIII. REFERENCIAS

-
- ¹ Madhuri Devdhar, Yasser H. Ousman, Kenneth D. Burman. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007 36:595-615.
 - ² Lai Y, Wang J, Jiang F, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2011;58:23-30.
 - ³ Adams LA, P Angulo. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22(9):1129-33.
 - ⁴ Pucci W, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:S109-S112.
 - ⁵ Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-343.
 - ⁶ Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8:S18-24.
 - ⁷ Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A et al. Liver Fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese non-diabetic subjects. *Diabetes Care* 2008 31:165-169.
 - ⁸ Clark JM. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S5-S10.
 - ⁹ Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51:1947-1953.
 - ¹⁰ Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129:113-121.
 - ¹¹ Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006 44:865-873.
 - ¹² Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005 42:473-480.
 - ¹³ Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Relations between carotid artery Wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006 29:1325-1330.

-
- ¹⁴ Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease among 28,838 middle age men and women. *Eur Heart J* 2006 27:2170-2176.
- ¹⁵ Lee DS, Evans JC, Robins SJ et al. Gamma glutaryl-transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb* 2007 191:391-396.
- ¹⁶ Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE et al Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006 444:875-880.
- ¹⁷ Adiels M, Taskinen MR, Borén J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep* 2008 8:60-64.
- ¹⁸ Ginsberg HN. Review: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:383-392.
- ¹⁹ Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007 56:1010 - 1013.
- ²⁰ Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006 116:1793-1801.
- ²¹ Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006 134:1369-1375.
- ²² Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med* 2008 14:72-81.
- ²³ Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004 40:46-54.
- ²⁴ Yoneda M, Matawari H, Fujita K, Iida H et al. High sensitivity C- reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 42:573-582.
- ²⁵ Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity* 2008 16:1394-1399.
- ²⁶ Lithell H, Boberg J, Hellsing K. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt hypothyroidism: The effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981 11:3-10.

-
- ²⁷ Thompson GR. Plasma lipids and lipoproteins. In: Thompson GR A Handbook of Hyperlipidaemia. Current Science Ltd., London, pp. 23-41.
- ²⁸ Demant T, Carlson LA, Holmquist L, et al. Lipoproteins metabolism in hepatic lipase deficiency: Studies on the turnover of apolipoprotein B and on the effect of hepatic lipase on high density lipoprotein. *J Lipid Res* 1988 29:1603-1611.
- ²⁹ Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993 34:1255-1274.
- ³⁰ Valemarsson S, Nilson-Ehle P. Hepatic lipase and the clearin reaction: studies in euthyroid and hypothyroid subjects. *Horm Metab Res* 1987 19:18-20.
- ³¹ Berg K. A new serum type system in man: The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scandinavica* 1963 59:369-382.
- ³² Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986 62:249-257.
- ³³ Leonidas Duntas, Thyroid Disease and Lipids. *Thyroid* 2002 12;4:287-293.
- ³⁴ Muls E, Rossenen M, Blaton V et al. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest* 1984 14:12-15.
- ³⁵ Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyper and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chem Acta* 1987 162:155-163.
- ³⁶ Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin N Am* 2012: 269-281.
- ³⁷ Ness GC, Dugan RE, Lakshmanan MR, Neopokroeff CM, Porter JW. Stimulation of hepatic B-hidroxi-metil-glutaril Coenzyme A reductase activity in hypophysectomized rats by L-triiodothyroinine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 70:3839-3842.
- ³⁸ Benvenga S, Robbins J. Enhancement of thyroxine entry into low density lipoprotein (LDL) receptor-component fibroblasts by LDL: An additional mode of entry or thyroxine into cells. *Endocrinology* 1990 126:933-941.
- ³⁹ Statels B, van Tol A, Chan L, Will H, Verhoewven G, Auwerztein J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* 1990 127:1144-1152.
- ⁴⁰ O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993;68:860-6.

⁴¹ Von Noorden CH. Die fettsucht. Wien;1900.

⁴² Luden G. Collected papers of Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1918;10:482-7.

⁴³ Epstein AA, Lande H. Studies on blood lipoids: I. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism. *Arch intern Med* 1922;30:563-77.

⁴⁴ Friedland IB. Investigations on the influence of thyroid preparations on experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Zeitung Ges Exp Med* 1933;87:683-9.

⁴⁵ Loeb JN. Metabolic changes in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996. p. 858-63.

⁴⁶ Walton KW, Scott PJ, Dykes PW, et al. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II Alterations of the metabolism and turnover of 131-I-low density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Clin Sci* 1965;29:217-38.

⁴⁷ Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.

⁴⁸ Helfand M U.S. Preventive Services Task Force Screening for Subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004 140:128-141.

⁴⁹ Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.

⁵⁰ Hueston WJ, Pearson W. Subclinical Hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004;2:351-5.

⁵¹ National institute on Alcohol Abuse and Alcoholism - http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/pocketguide/pocket_guide2.htm

⁵² Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735.

⁵³ Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007 45(4):846-54.

⁵⁴ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel o Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Thirt Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel

on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII) final report. *Circulation* 2002;106:3143.

⁵⁵ Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor non alcoholic-steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-343.

⁵⁶ Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing colangitis and non alcoholic liver disease. *Liver Int* 2009;29:1094-1100.

⁵⁷ Chang Y, Ryu s, Sung E, Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-692.

⁵⁸ Carulli L, Ballestri, Lonardo A, et al. Is non alcoholic steatohepatitis associated with high-though normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Intern Emerg Med* 2013 8:297-305

⁵⁹ Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:240-246.

⁶⁰ Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.

⁶¹ Goh Eun Chung, Donghee Kim, Won Kim et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150- 156.