

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

***PREVALENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES
CON HEPATOPATIA CRONICA AUTOINMUNE***

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presentada por:

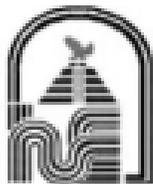
Dr. Héctor Gustavo Hernández Ángeles

Asesores:

Dr. Sergio Alberto Mendoza Álvarez

Dra. Rocio Vargas Ángeles

México, D.F. 2014





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la división de Educación en Salud
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Jefa del departamento de Medicina Interna
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Héctor Gustavo Hernández Angeles

Residente del curso universitario de especialización en Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro:

R 2014 – 3501 - 31

INDICE:

Pagina:

I. Resumen / Summary.....	4
II. Introducción	6
III. Materiales y métodos	9
IV. Resultados	13
V. Discusión	16
VI. Conclusiones	18
VII. Bibliografía	19
VIII. Anexos	21

I. RESUMEN

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON HEPATOPATIA CRONICA AUTOINMUNE

Objetivo: Determinar la prevalencia de las patologías tiroideas, autoinmunes y no autoinmunes, en pacientes con hepatopatía crónica autoinmune.

Material y Método: Se realizó un estudio transversal, donde participaron pacientes afectados de hepatopatía autoinmune crónica del Hospital de especialidades del centro médico nacional "La Raza". Se investigó la presencia de comorbilidades tiroideas de etiología autoinmune y no autoinmune. De forma secundaria se comparó la presencia de anticuerpos antitiroideos entre pacientes eutiroideos y los pacientes portadores de hipotiroidismo.

Análisis estadístico: Se empleó estadística descriptiva y se calculó la prevalencia de la enfermedad tiroidea en general y de origen autoinmune. Se comparó la prevalencia de positividad a anticuerpos antitiroideos entre los pacientes hipotiroideos y los eutiroideos mediante una razón de momios pareada.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes en el estudio, de los cuales el 61% eran portadores de hepatitis autoinmune y el resto de cirrosis biliar primaria y síndromes de sobreposición. Se determinó una prevalencia de enfermedad tiroidea del 37%, distribuyéndose como sigue: Hipotiroidismo 19%, eutiroideo enfermo 9%, hipotiroidismo subclínico 5%, bocio 2%, hipertiroidismo 1% y portadores de cáncer papilar 1%. La prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa fue más elevada en pacientes hipotiroideos en contraste a los pacientes eutiroideos obteniéndose una razón de momios de 6 (IC 95% 3.732 - 8.2623).

Conclusiones: La patología tiroidea es una comorbilidad frecuente en este grupo de pacientes. La presencia de hipotiroidismo está fuertemente asociada a la presencia de anticuerpos antitiroideos.

Palabras clave: Prevalencia, hipotiroidismo, hepatitis, autoinmunidad.

I. SUMMARY

PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE CHRONIC LIVER DISEASE

Objective: Determine the prevalence of the thyroid disease, autoimmune and not autoimmune, in patients with autoimmune chronic liver disease.

Methods: A cross-sectional study was conducted, where they participated patients with autoimmune chronic liver disease of the Hospital specialty of the National Medical Center “La Raza”. Was investigated for the presence of thyroid comorbidities from autoimmune etiology and not autoimmune origin. Secondly was compared the presence of antithyroid antibodies between euthyroid patients and the patients with hypothyroidism.

Statistical analysis: Descriptive statistics were employed, calculating the prevalence of the thyroid disease in general and the autoimmune origin. The prevalence of positivity to antithyroid antibodies between the hypothyroid patients and the euthyroid patients was compared by a couplet odds ratio.

Results: Were included 100 patients in the study, of which 61% carriers were of autoimmune hepatitis and the rest carriers of primary biliary cirrhosis and overlap syndromes. The prevalence of thyroid disease was determined as the 37%, distributed as follows: Hypothyroidism 19%, euthyroid sick 9%, subclinical hypothyroidism 5%, goiter 2%, hyperthyroidism 1% and papillary cancer carriers 1%. The prevalence of peroxidase antibodies was higher in hypothyroid patients in contrast to the euthyroid patients obtaining a odds ratio of 6 (IC 95% 3.732 - 8.2623).

Conclusions: The thyroid pathology is a frequent comorbidity in this group of patients. The presence of hypothyroidism is strongly associated to the presence of antithyroid antibodies.

Key words: Prevalence, hypothyroidism, hepatitis, autoimmunity.

II. INTRODUCCIÓN:

Las hepatopatías crónicas autoinmunes son un grupo de enfermedades las cuales se caracterizan en su conjunto por la presencia de daño hepático, ya sea a nivel hepatocelular o a nivel de los conductos biliares, en relación a mecanismos autoinmunes desencadenados por mecanismos hasta ahora desconocidos, con un curso crónico que en su historia natural lleva hacia fibrosis e insuficiencia hepática crónica. Estas entidades se asocian con un perfil de autoanticuerpos particular y con lesiones histopatológicas características, dentro de ellas se encuentran, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, la colangitis esclerosante primaria y los diferentes síndromes de sobreposición entre estas entidades¹.

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica, progresiva, colestásica, de origen autoinmune caracterizada por títulos altos de anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos antinucleares (ANA) específicos de la enfermedad y destrucción autoinmune de los conductos biliares intrahepáticos, que conduce a la interferencia del flujo biliar y acumulación de conjugados de ácidos biliares hidrofóbicos lo que genera daño hepático asociado a colestasis que progresa hacia la fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática^{2,3}. Esta patología se caracteriza por ductopenia progresiva, cuyo diagnóstico muchas veces es cuando el paciente está asintomático con enzimas hepáticas elevadas, principalmente, la fosfatasa alcalina (FA) y gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) con AMA positivos a títulos altos los cuales tienen una sensibilidad y una especificidad de más del 95%. Los síntomas atribuidos a la CBP incluyen fatiga en el 65%, prurito 55%, hepatomegalia 25%, hiperpigmentación 25%, esplenomegalia 15%, ictericia 10% y xantelasma 10%^{4,5}.

Pueden presentarse enfermedades extrahepáticas autoinmunes asociadas en el 70% de los casos, entre las cuales figuran el Síndrome de Sjögren (75 %), espondiloartropatía (10-40%), artritis reumatoide (5-24%) esclerodermia o síndrome de CREST (10%), dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico y enfermedad tiroidea (15-20%) que consiste principalmente en tiroiditis de Hashimoto aunque también se han observado enfermedad de Graves e hipertiroidismo que no son comunes. El hipotiroidismo con o sin signos de tiroiditis autoinmune se presenta entre el 15 al 22% y la presencia de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antitirotopina) pueden estar asociados con enfermedad clínica^{4,6}.

En el caso de hepatitis autoinmune (HAI) también se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, con un curso generalmente progresivo como consecuencia del aumento de la fibrogénesis secundaria a la necrosis hepatocelular, en la cual se ha demostrado que es desencadenada por un agente ambiental que activa una cascada de eventos mediada por células T dirigidos contra antígenos hepáticos genéticamente predispuestos que conducen hacia un proceso necroinflamatorio y fibrótico progresivo en el hígado, caracterizado por una hepatitis de interfase, hipergamaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos séricos cuya presentación puede ser en niños o adultos y en ambos sexos⁷.

Los criterios diagnósticos completos y simplificados fueron propuestos por el International Autoimmune Hepatitis Group Report (Tabla 1 y 2 en anexos). Según sus características clínicas, autoinmunes, epidemiológicas, evolutivas e histopatológicas se clasifica en tipo 1, 2 y 3 (Ver tabla 3 en anexos) lo cual influye en el tratamiento y pronóstico^{8,9}. Cerca del 48% de los pacientes con HAI tienen una enfermedad inmunológica asociada; el 50% de los

pacientes cursan con alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, pudiendo corresponder o no a patología autoinmune^{6,9}.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática progresiva, colestesica, la cual se caracteriza por la presencia de inflamación, fibrosis y finalmente destrucción de las vías biliares intra y extrahepáticas. La fisiopatología de la enfermedad es aún en gran parte desconocida, sin embargo la evidencia actual sustenta un trasfondo autoinmunitario, con asociación con los antígenos HLA B2 y DR3, hipergammaglobulinemia, elevación de IgG en el 60% de los casos e IgM hasta en el 45%; y la presentación hasta en el 80% de los pacientes de autoanticuerpos, entre los cuales se reportan ANAs inespecíficos hasta en el 80% de los casos y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, con patrón perinuclear (p-ANCA) entre el 25 y 95% de los casos¹⁰. La asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas considera que el diagnóstico debe ser realizado con la conjunción de un patrón bioquímico colestasico, imagen anormal de la vía biliar, ya sea por colangiografía por resonancia magnética o CPRE, además de la presencia de anormalidades histológicas características. Los pacientes que muestran un patrón colestasico y anormalidades histológicas características, pero con una imagen normal se clasifican como una CEP con afección de conductos pequeños¹¹.

Al igual que en otras patologías autoinmunes, se han identificado patrones de afección que mezclan características de estas distintas hepatopatías crónicas autoinmunes. Estos síndromes clínicos se conocen en conjunto como "síndromes de sobreposición"^{1,12}. Estos patrones derivan de la imprecisión de las pruebas y criterios diagnósticos actuales, así como de la existencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos que resultan en fenotipos que mezclan características de diferentes patologías, características que pueden manifestarse de forma secuencial o concurrente. Las presentaciones de estos síndromes pueden variar entre sobreposiciones inmunoserológicas, bioquímicas, radiológicas, histológicas, o una mezcla de estos, siendo la sobreposición entre HAI y CBP es el más común¹².

El hígado tiene un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas y los niveles de éstas son también importantes en la función hepática normal así como en el metabolismo de las bilirrubinas. Además de la asociación entre enfermedades hepáticas y tiroideas con una naturaleza autoinmune, las enfermedades tiroideas están frecuentemente asociadas con daño hepático o anormalidades bioquímicas. Las enfermedades tiroideas pueden estar asociadas a una elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) como sucede en el hipertiroidismo o a una elevación de aspartatoaminotransferasa (AST) en el hipotiroidismo^{13,14}.

Es posible que enfermedades autoinmunes no hepáticas estén presentes después de que se haya diagnosticado una enfermedad hepática autoinmune, o bien, sean consideradas como manifestación extrahepática, como es el caso de la enfermedad tiroidea autoinmune, que es particularmente común en CBP aunque también puede estar presente en HAI y CEP^{12,13,15}.

Existen mecanismos fisiológicos bien reconocidos entre la glándula tiroides y el hígado. Para explicar la interrelación entre estas dos glándulas como un sistema de regulación del metabolismo celular es importante comentar algunos aspectos con respecto al eje tiroides-hígado ya que es esencial para el desarrollo y regulación del metabolismo energético dentro de las células. La tiroxina y la triyodotironina regulan el metabolismo basal de todas las células incluyendo los hepatocitos y por ello modulan la función hepática¹³. La conversión de T4 a T3 en tejidos extratiroideo ocurre a través de un contexto de equilibrio dinámico a través

del sistema enzimático D1 y un sistema lento formado por enzimas D2. La desyodinasas tipo 1 es principalmente encontrada en hígado y riñón constituyendo aproximadamente el 30-40% de producción extratiroidea de T3^{13,14}. Adicional al papel de la desyodación para activar y desactivar hormonas tiroideas, el hígado también desarrolla funciones específicas relacionadas con el transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas.

El hígado extrae 5-10% de la T4 del plasma; esta cantidad es mucho mayor con respecto a la cantidad de T4 libre liberada por el mismo órgano lo que indica que una cantidad sustancial de proteínas ligadas a T4 están disponibles para su captación¹⁵.

Un mecanismo de transporte estereoespecífico activo ha sido identificado para el transporte de T4 y T3 a través de la membrana del hepatocito, entre los cuales se encuentra la síntesis de proteínas plasmáticas que se unen a las hormonas tiroideas lipofílicas logrando un largo y rápido intercambio de hormonas a la circulación¹⁷.

De esta forma, el hígado se encarga de metabolizar las hormonas tiroideas, regular sus efectos endocrinos sistémicos, y por otro lado las hormonas tiroideas interactúan directamente con el hepatocito para modular su metabolismo de acuerdo a requerimientos fisiológicos o patológicos. Es por ello que en las enfermedades hepáticas se modifica el metabolismo tiroideo¹⁸. Como ejemplo de ello se considera que en los estados de estrés, puede generarse un estado hipotiroideo de adaptación (Síndrome de eutiroideo enfermo) que sirve para reducir la tasa de metabolismo basal dentro de los hepatocitos, preservar la función hepática y los niveles de proteínas totales, manifestado por niveles bajos de T3 total y libre¹⁸, el hipotiroidismo ha sido asociado con grados menores de descompensación en cirrosis¹⁹.

Desde la década de los ochentas, diversos reportes realizados en Norteamérica, Europa y Japón han evidenciado la presencia de anticuerpos antitiroideos aún antes del diagnóstico de hipotiroidismo, en concordancia con el hipotiroidismo que se presenta de forma aislada^{20,21,22}. Estudios preliminares han mostrado que la presencia de alteraciones tiroideas pueden ser de valor pronóstico en pacientes con portadores de patología hepática de etiología diversa, aunque su utilidad como un factor pronóstico independiente no ha sido evaluada exhaustivamente^{23,24}.

Por tanto, es evidente que de acuerdo a los antecedentes existe una asociación previa o posterior al diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune con enfermedad tiroidea cuyo origen es autoinmune en un alto porcentaje, con la presencia de anticuerpos antitiroideos. Sin embargo, en Latinoamérica se desconoce la frecuencia de asociación y presentación de estos anticuerpos en pacientes con hepatopatía autoinmune con o sin disfunción tiroidea, así como sus repercusiones en el cuadro clínico y en la reserva hepática, ni tampoco se conoce cuántos pacientes se les ha diagnosticado disfunción tiroidea previo o posterior al diagnóstico de una hepatopatía crónica autoinmune que sugiera o no implicaciones etiopatogénicas autoinmunes en el eje tiroides-hígado.

Es por ello que resulta imprescindible conocer primeramente la prevalencia de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa) en hepatopatía autoinmune y de forma secundaria su relación con disfunción tiroidea antes o después del diagnóstico base por las implicaciones en el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

III. MATERIALES Y METODOS

Se realizo un estudio transversal y observacional de marzo a junio del 2014 dentro de la cohorte de pacientes portadores de hepatopatía crónica autoinmune en el servicio de medicina interna y la clínica de hepatopatías autoinmunes del departamento de gastroenterología del Hospital de especialidades del C.M.N. La Raza, población que procede de la zona norte del Distrito Federal, estado de México y el estado de Hidalgo.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían un diagnóstico de hepatopatía autoinmune crónica (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y síndromes de sobreposición). Se excluyeron del estudio a los pacientes que portaban entidades constituían potenciales confusores en el análisis como los portadores de otras patologías autoinmunes concomitantes diferentes a la afección tiroidea autoinmune, pacientes portadores de enfermedades por deposito, pacientes portadores de hepatitis virales crónicas, patologías graves agudas o crónicas descompensadas diferentes a su afección hepática (Insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, tuberculosis, sepsis).

Se determinó un tamaño muestral de 100 pacientes. Estos pacientes fueron examinados en búsqueda de anormalidades a la exploración física como bocio o nódulo tiroideo y se les aplicaron las escalas clínicas de Brooks y Zulewski en búsqueda de manifestaciones de hipo o hipertiroidismo. Se tomaron datos procedentes de sus expedientes clínicos y en los casos en los que la información recabada fue insuficiente se obtuvieron muestras sanguíneas para realizar determinaciones de los niveles séricos de hormonas tiroideas y hormona estimulante de tiroides, así como anticuerpos antitiroideos.

De acuerdo a los hallazgos de la exploración física y resultados de laboratorio se clasifico en pacientes con enfermedad estructural como bocio, nódulo tiroideo o cáncer tiroideo y en enfermedad tiroidea funcional como hipotiroidismo subclínico, clínico, hipertiroidismo clínico y subclínico y pacientes eutiroideos. También se clasifico como una entidad separada a los pacientes eutiroideos enfermos..

Para el análisis estadístico se empleo estadística descriptiva (media, mediana) de acuerdo a cada variable del estudio. Se calculo la prevalencia de la enfermedad tiroidea en general y de origen autoinmune en base a la formula siguiente:

$$(\text{Número de casos} / \text{Población total}) \times 100$$

Se determino la prevalencia de anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y/o antitiroglobulina) en los pacientes con enfermedad tiroidea. Posteriormente con los datos obtenidos de la determinación de anticuerpos en portadores de patología de origen autoinmune y controles pareados sin patología tiroidea se construyo una tabla simple 2X2 y se calculo una razón de momios para demostrar que existe una asociación entre anticuerpos antitiroideos y la presencia de alteraciones funcionales de la glándula tiroides.

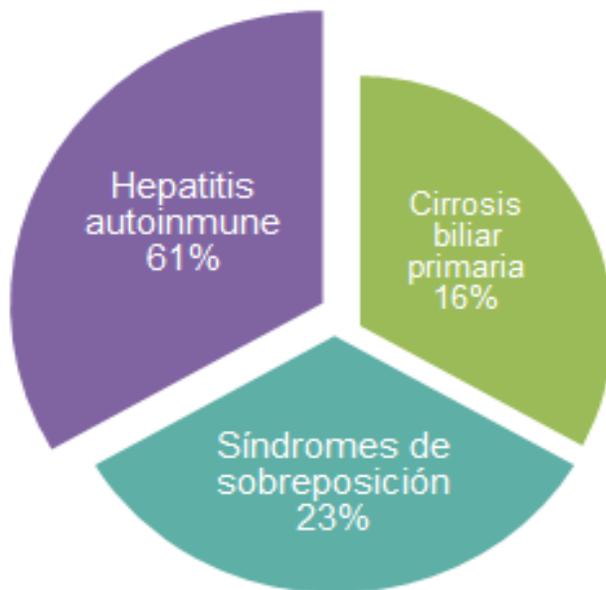
En cuanto a las consideraciones éticas se apego a la normatividad nacional e internacional aplicable. Este estudio fue de tipo observacional y conllevó un riesgo de salud mínimo, relacionado únicamente a complicaciones locales derivadas de la extracción de sangre por medio de venopunción, riesgo mínimo establecido de acuerdo a la ley general de salud. Se mantuvo la confidencialidad del paciente y se informó a los mismos del resultado de las determinaciones obtenidas.

IV. RESULTADOS

Durante la fase de recolección de datos, se revisaron 170 pacientes con sus respectivos expedientes; de estos 170 pacientes 54 no cumplieron con los criterios de inclusión o tenían criterios para ser excluidos del estudio; de los restantes pacientes elegibles (116), dieciséis no dieron su consentimiento para participar en el estudio (figura 1).



La inmensa mayoría de los participantes en el estudio fueron mujeres (78%), tendencia que se conservo en todos los grupos en los que se subdividió la población. Los rangos de edades abarcaron entre lo 16 años y lo 76 años, con un promedio de edad de 45 años.



En los 100 pacientes participantes del estudio la prevalencia de las diferentes patologías autoinmunes hepáticas se distribuyo de la siguiente manera: pacientes portadores de hepatitis autoinmune 61%, síndromes de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria 23% y pacientes portadores de cirrosis biliar primaria 16% (figura 2). Todos los casos de hepatitis autoinmune correspondieron a hepatitis autoinmunes tipo 1.

La prevalencia de enfermedad tiroidea en el total de esta población fue del 37%, que se distribuyo de la siguiente manera en los siguientes grupos: Hipotiroidismo 19%, eutiroides enfermos 9%, hipotiroidismo subclínico 5%, bocio 2%,

hipertiroidismo 1% y portadores de cáncer papilar 1%. Los pacientes eutiroideos constituyeron el 63% del total de pacientes (tabla 1).

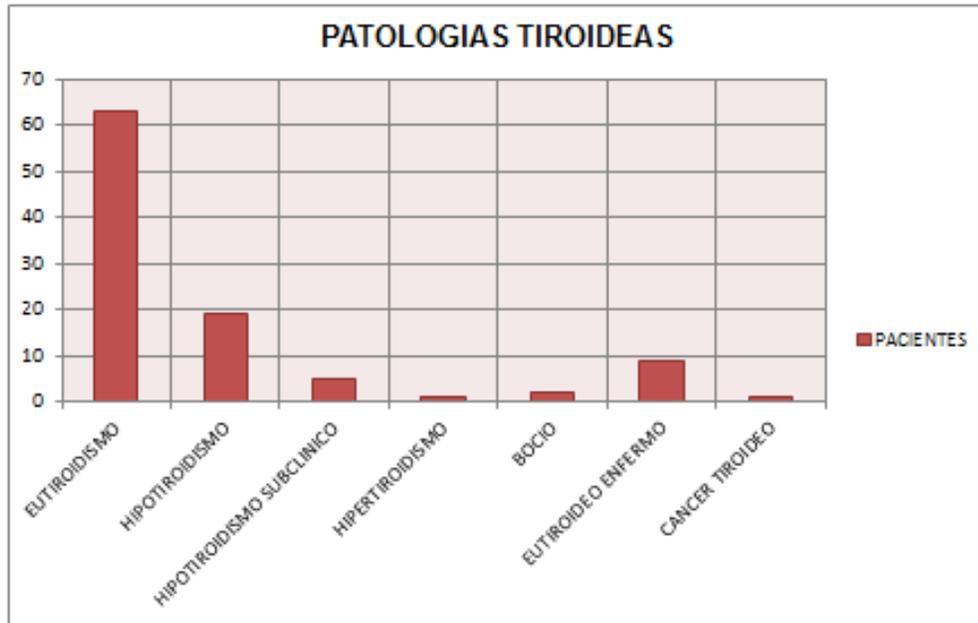


Tabla 1

Con respecto a la presencia de anticuerpos antitiroideos, cuatro pacientes ya contaban con determinaciones positivas a dichos anticuerpos, estos pacientes eran portadores de cáncer tiroideo, bocio (los cuales ya habían sido resecados quirúrgicamente) e hipertiroidismo. En los pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico, así como a controles eutiroideos se determinaron anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, obteniéndose 56 muestras, las cuales reportaron 22

resultados positivos y 34 resultados negativos.

Con respecto a los pacientes con hipotiroidismo los anticuerpos antiperoxidasa fueron positivos en 17 de 19

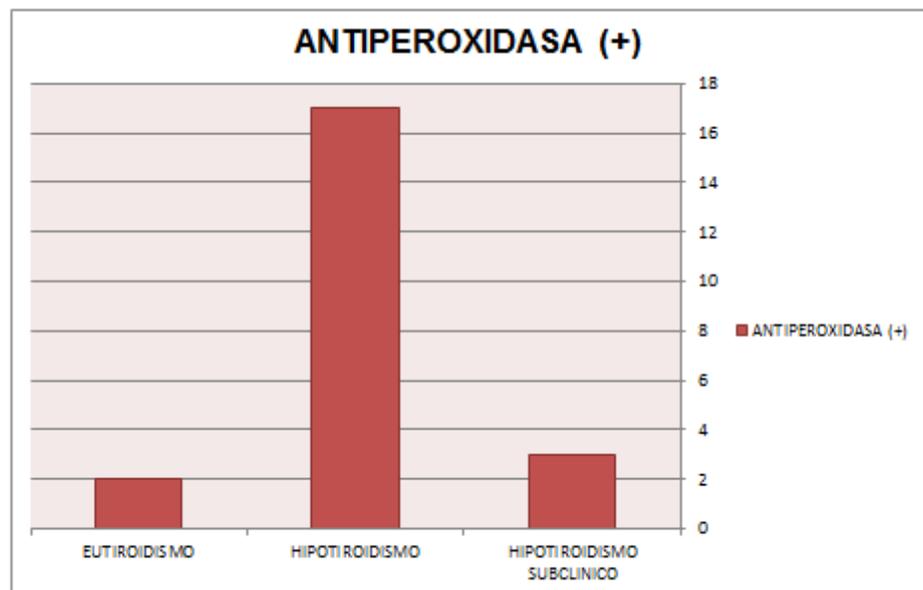


Tabla 2

pacientes (89%), en pacientes con hipotiroidismo subclínico fueron positivos en 3 de 5 (60%) y en pacientes eutiroideos fueron positivos 2 de 19 pacientes (10%) con los que se comparó la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos en pacientes hipotiroideos. Se aprecia dicha distribución en la siguiente tabla (tabla 2).

Los pacientes hipotiroideos que padecen de forma concomitante hepatitis autoinmune fueron 13 pacientes de un universo de 61 pacientes, para una prevalencia del 21.3%; los pacientes hipotiroideos con diagnóstico subyacente de un síndrome de sobreposición fueron 3 de 23, para una prevalencia del 13.05% y los pacientes hipotiroideos portadores de cirrosis biliar primaria fueron 3 de 16, para una prevalencia del 18.7% (tabla 3). La prevalencia global fue del 19%.

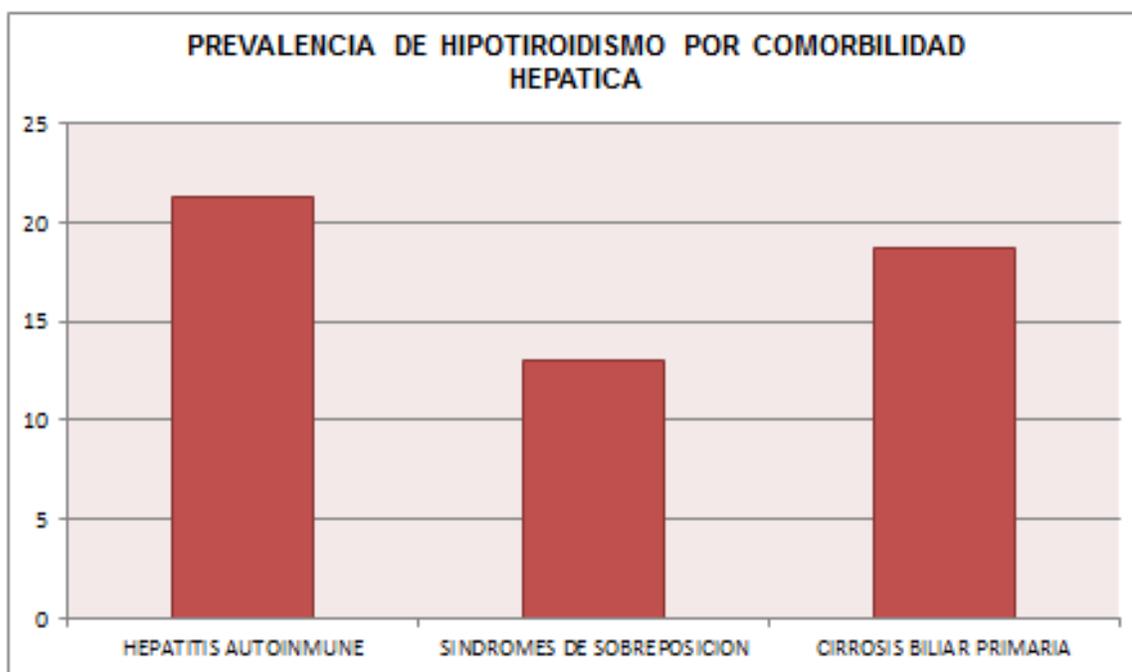


Tabla 3

La presencia de hipotiroidismo subclínico se distribuyó de la siguiente manera: En el grupo de pacientes con hepatitis autoinmune, 2 de 61 pacientes (prevalencia del 3.3%) y en los pacientes con síndromes de sobreposición, con 3 de 23 pacientes (prevalencia del 13.05%). No se identificaron pacientes portadores de hipotiroidismo subclínico en el grupo de pacientes con cirrosis biliar primaria.

Los pacientes con eutiroideo enfermo se distribuyeron en los tres cuadros de patología hepática de la siguiente manera: hepatitis autoinmune 5 de 61 pacientes (prevalencia del 8.2%), síndromes de sobreposición 2 de 23 pacientes (prevalencia del 8.7%) y cirrosis biliar primaria 2 de 16 pacientes (prevalencia del 12.5%), la comparación se muestra en la tabla 4.

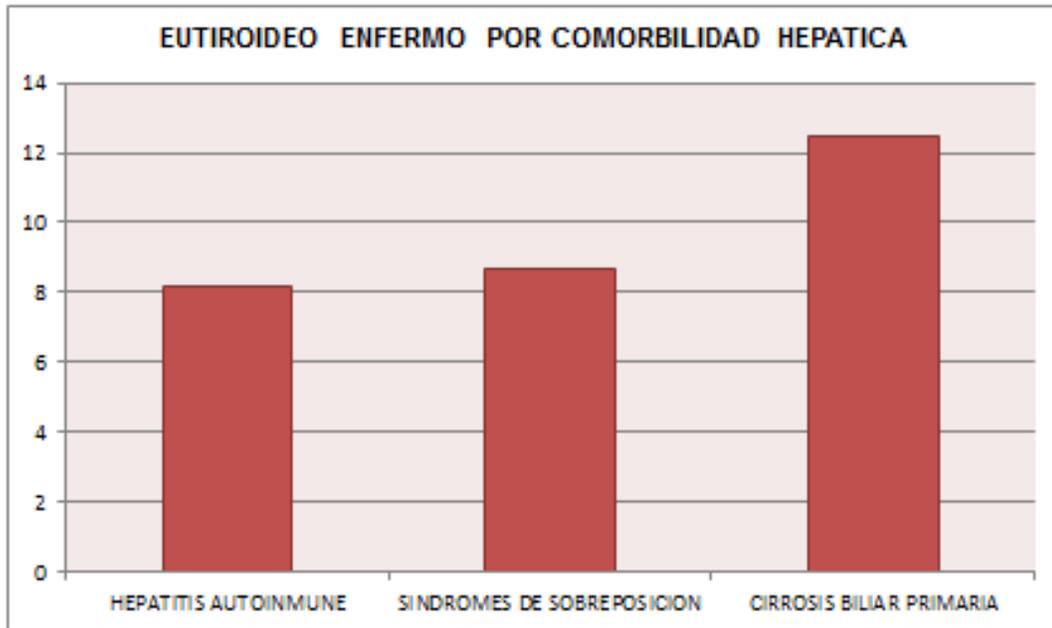


Tabla 4

Finalmente se procedió al cálculo de la razón de momios entre los pacientes con sus parejas pareadas con hipotiroidismo y los pacientes con positividad a anticuerpos antitiroideos, mediante la realización de la siguiente tabla de 2 x 2 (tabla5).

	PACIENTES	CON ANTI TPO (+)	CON ANTI TPO (-)
HIPOTIROIDEOS	19	18	1
EUTIROIDEOS	19	2	17
TOTAL	38	20	18

Tabla 5

Obteniéndose una razón de momios pareada de 6, estadísticamente significativa ($p < 0.05$), con un intervalo de confianza del 95% entre 3.732 y 8.2623.

En cuanto a la presencia de síntomas en la población de pacientes, se determinó que la gran mayoría de ellos presentaban puntajes bajos en las escalas de Crooks y de Zulewski, es decir que no presentaban síntomas que fueran en su conjunto atribuibles a la presencia de alteraciones tiroideas. En las tablas 6 y 7 se muestran la proporción de pacientes y los diferentes puntajes obtenidos.

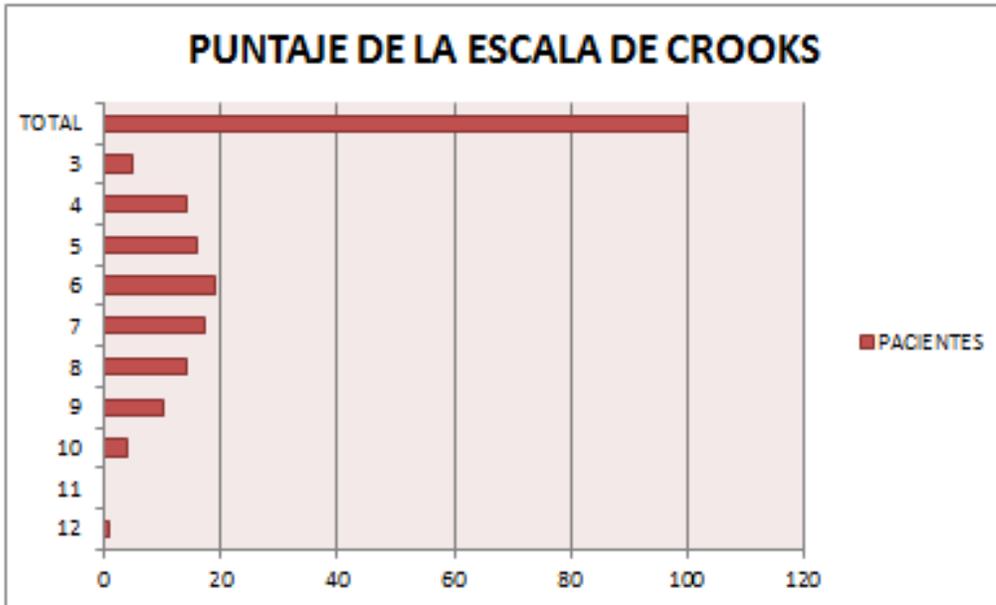


Tabla 6

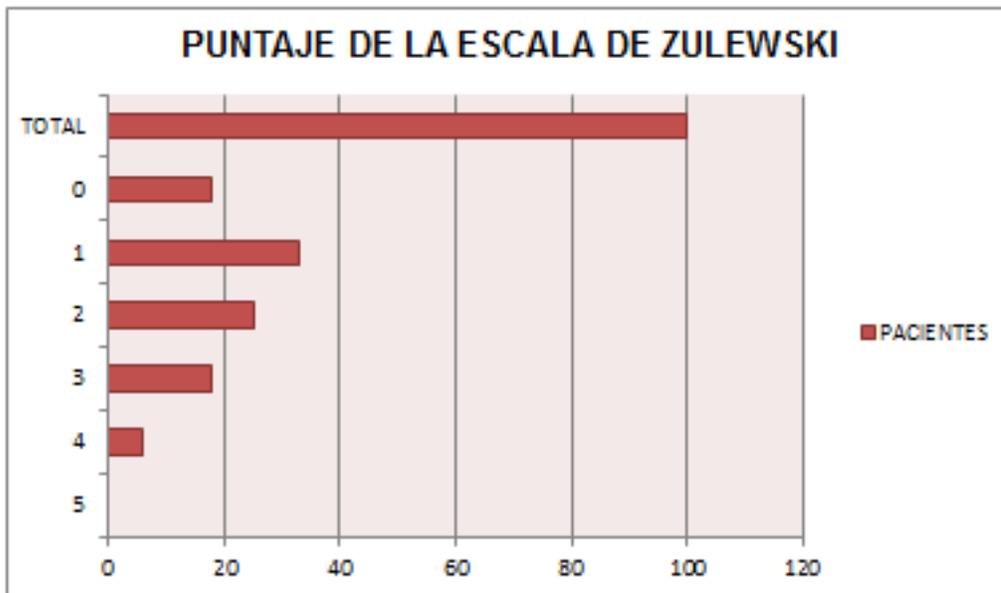


Tabla 7

De acuerdo con estas escalas, la vasta mayoría de pacientes se encontraban clínicamente eutiroides, con solo 24 pacientes con un resultado “intermedio” en la escala de Zulewski (Seis pacientes con 4 puntos y 18 con 3 puntos) y solo un paciente con una determinación “dudosa” en la escala de Crooks, con 12 puntos.

V. DISCUSIÓN

La presencia de patología tiroidea en los pacientes con hepatopatía autoinmune crónica es una comorbilidad frecuente cuya importancia es nuestro medio es frecuentemente subestimada.

En cuanto a la población base es de notar que solo se representaron pacientes con hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y síndromes de sobreposición (CBP/HAI) entre estas dos entidades. En nuestra muestra no se representaron pacientes con colangitis esclerosante primaria lo cual refleja la rareza de dicha patología. Llama la atención la presencia de una gran cantidad de pacientes con síndrome de sobreposición lo cual posiblemente es un reflejo de varias condiciones: la dificultad del diagnóstico en medios con recursos limitados, la negativa del paciente a realizarse procedimientos invasivos que ayuden a orientar el diagnóstico y la propia evolución natural de este grupo de patologías¹.

El objetivo de nuestro estudio fue describir y analizar la prevalencia de las enfermedades tiroideas, con énfasis en las enfermedades tiroideas autoinmunes en la población con hepatopatía autoinmune crónica. De acuerdo con esto se logro determinar que en esta muestra de pacientes la prevalencia de enfermedad tiroidea, global, con causas autoinmunes, neoplásicas o sistémicas alcanzo al 37% de la población estudiada. La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune, compuesta por hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antitiroideos positivos e hipertiroidismo por enfermedad de Graves alcanzo el 21%; 17 pacientes con hipotiroidismo, 3 con hipotiroidismo subclínico y 1 con hipertiroidismo por enfermedad de Graves. De acuerdo con estos resultados, consideramos que la prevalencia de enfermedad autoinmune tiroidea y de enfermedad tiroidea global entre los pacientes con hepatopatía autoinmune crónica se encuentra dentro de lo reportado con anterioridad en los estudios internacionales de referencia (37% vs 40%).^{19, 20, 21}.

Es de notar que se encontró positividad a anticuerpos antitiroideos en pacientes portadoras de patología tiroidea de naturaleza no autoinmune, tales como pacientes que sufrieron bocios y cáncer tiroideo que fueron extirpados quirúrgicamente, anticuerpos que no tienen un papel patogénico en dichas patologías, sino que representan fenómenos de sensibilización posteriores a la exposición de antígenos previamente ocultos al sistema inmunitario¹³.

Se encontró una importante prevalencia de pacientes portadores de un estado de eutiroidismo enfermo, cuadro clínico expresado por una baja concentración sérica de T₃, estado que tiene una prevalencia del 9% en la población, distribuido de forma homogénea entre las diferentes patologías tiroideas. Este estado puede reflejar no

solo la gravedad de la enfermedad hepática, la cual en algunos de estos pacientes ya estaba en una fase de cirrosis e insuficiencia hepática, sino que además puede presentarse en asociación con otras patologías como infecciones las cuales se presentan frecuentemente en estos grupos de pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresión crónica; así como otros estados como enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca¹⁶, lo cual no fue analizado al salir del objetivo de nuestro estudio.

Los pacientes que presentaban positividad a anticuerpos antitiroideos sin padecer de la enfermedad presentaron una proporción relativamente muy pequeña de pacientes, de solo el 10%, inferior a lo que se reporta en otros estudios, que demostraron una positividad a anticuerpos antitiroideos de alrededor del 15% de los pacientes eutiroideos portadores de hepatopatía autoinmune crónica⁶.

Es de notar la baja utilidad que demostraron las escalas de predicción clínica en este grupo de pacientes, lo cual puede explicarse por varios factores, entre los cuales destaca el hecho que prácticamente la totalidad de pacientes ya conocían su diagnóstico de patología tiroidea y en consecuencia ya recibían tratamiento, ya que los pacientes antes de ser referidos a este centro terciario habían recibido protocolos diagnósticos usualmente completos durante su evaluación en los hospitales zonales de origen o en su defecto, en las primeras visitas dentro de la clínica de hepatopatías autoinmunes; otro factor relevante es que estas escalas de predicción clínica no han sido validadas en los pacientes que portan otras comorbilidades graves y finalmente la presencia de otras enfermedades graves y el tratamiento con múltiples fármacos, entre ellos esteroides e inmunosupresores, pueden enmascarar los síntomas evaluados en escalas clínicas, por lo que sería necesario intentar validar en una segunda fase de investigación la utilidad de estas escalas en este grupo de pacientes.

La presencia de anticuerpos antitiroideos fue fuertemente asociada a la presencia de hipotiroidismo. En el grupo de pacientes hipotiroideos y los controles pareados en los que se determinó la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, la presencia de este autoanticuerpo tuvo una asociación estadísticamente significativa, con una razón de momios pareada de 6, con un intervalo que confianza fuera del valor nulo.

La presencia de hipotiroidismo con anticuerpos antitiroideos positivos fue mayor en este grupo de pacientes (89.5%) con respecto a lo reportado previamente en los pacientes portadores de hipotiroidismo sin otras comorbilidades autoinmunes asociadas (75%). Esto refleja no solo una asociación epidemiológica, también refleja una asociación causal a través de mecanismos hasta ahora solo parcialmente comprendidos¹³.

Esto sugiere la necesidad de incluir al protocolo diagnóstico de este tipo de pacientes un perfil tiroideo y determinación de anticuerpos para un iniciar un tratamiento inmunosupresor oportuno así como tratamiento sustitutivo tiroideo para mejorar el funcionamiento del eje tiroides-hígado.

VI. CONCLUSIONES

La enfermedad tiroidea es una comorbilidad frecuente en los pacientes afectados de hepatopatía autoinmune crónica. La prevalencia en esta serie es similar a la literatura internacional, 37% en esta serie en contraste al 40% reportado con anterioridad.

La enfermedad tiroidea más común en este grupo de pacientes es el hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, con una prevalencia del 19%.

No se presentaron diferencias significativas entre la prevalencia de las diferentes patologías tiroideas y los diferentes grupos de hepatopatías autoinmunes crónicas.

La presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea está fuertemente asociada a la presencia de hipotiroidismo. Los pacientes con enfermedad tiroidea asociada a hepatopatía autoinmune crónica tienen una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos que aquellos que no tienen enfermedad tiroidea.

La prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes sin enfermedad tiroidea portadores de hepatopatía autoinmune crónica fue menor a lo reportado en la literatura internacional (10% vs 15%)

En esta muestra las escalas clinimétricas de Zuleski y Crooks no mostraron correlación entre el puntaje de la prueba y los resultados de pruebas funcionales tiroideas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: Overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:517-33
2. Lleo A, Invernizzi P, et al. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3328-37.
3. Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25: 701-12
4. Bhandari BM, Bayat H, Rothstein KD. Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Jun;40:373-86.
5. Hohenester S, Oude-Elferink R, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009 31:283 –307.
6. Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:74-80.
7. Luxon BA. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:461-78.
8. Strassburg C. Autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 667- 682.
9. Teufel A, Ewinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 208 – 213.
10. Gordon FD. Primary Sclerosing Cholangitis. *Surg Clin North Am.* 2008; 88:1385-407.
11. Chapman R et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* 2010;51:660-78.
12. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 669-84
13. Chiasera JM. Back to the basics: thyroid gland structure, function and pathology. *Clin Lab Sci.* 2013;26:112-7.
14. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:553-63
15. Malik R, Hodgson H. The Relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002;95:559-69
16. Alkemade A. Central and peripheral effects of thyroid hormone signalling in the control of energy metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2010; 22:56-63.

17. Hennemann G, Docter R, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001; 22: 451-76.
18. Chi HC, Chen CY, et al. Molecular functions of thyroid hormones and their clinical significance in liver-related diseases. *Biomed Res Int.* 2013;1:56-61.
19. Zeniya M. Thyroid disease in autoimmune liver diseases. *Nippon Rinsho* 1999; 57:1882-7
20. Crowe JP, Christensen E, et al. Primary Biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980; 78:1437-41.
21. Borzio M, Caldara R, et al. Thyroid function test in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983; 24:631-6.
22. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Heurgue-Berlot A, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:531 - 534.
23. Van Thiel DH, Udani M, et al. Prognostic value of thyroid hormone levels in patients evaluated for liver transplantation. *Hepatology* 1985;5: 862-6.
24. Oren R, Sikuler E, et al. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:162-3

VIII. ANEXOS

TABLA 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS AUTOINMUNE

CRITERIO	PUNTAJE
Sexo femenino	+2
Cociente fosfatasa alcalina/gamma glutamil transpeptidasa^A: <1.5 De 1.5 a 3 >3	+2 0 -2
Nível sérico de globulinas o IgG sobre el limite normal: >2 1.5 a 2 1 a 1.5 <1	+3 +2 +1 0
Título de ANAs, ASMAs o anti LKM – 1 >1:80 1:80 1:40 <1:40 AMA +	+3 +2 +1 0 -4
Marcadores serológicos de hepatitis virales Positivos Negativos	-3 +3
Drogas hepatotóxicas Positivos Negativos	-4 +1
Consumo promedio de alcohol <25gr por día >60gr por día	+2 -2
Histología hepática Hepatitis de interfase Infiltrado linfoplasmocitario predominante Rosetas de hepatócitos Ninguna de las anteriores Cambios biliares ^B Otros cambios	+3 +1 +1 -5 -3 -3
Otras enfermedades autoinmunes	+2

TABLA 1 CONTINUACION

Criterios opcionales aditivos	
Positividad de otros autoanticuerpos ^C	+2
HLA DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	
Completa	+2
Recaída	+3
INTERPRETACION	
<i>Pre tratamiento</i>	
>15 puntos	Hepatitis autoinmune definitiva
De 10 a 15 puntos	Hepatitis autoinmune probable
<i>Post tratamiento</i>	
>17 puntos	Hepatitis autoinmune definitiva
De 12 a 17 puntos	Hepatitis autoinmune probable

A: Se calcula dividiendo el numero de veces que esta elevada la fosfatasa alcalina sobre el valor máximo normal del laboratorio por el numero de veces que esta elevada la gamma glutamil traspeptidasa sobre el valor máximo normal del laboratorio

B: Cambios ductales u otros sugerentes de cirrosis biliar primaria

C: Otros autoanticuerpos relacionados a hepatitis autoinmune (p – ANCA, anti LC1, anti SLA, anti LP).

Luxon BA. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:461-78.

TABLA 2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS DE HEPATITIS AUTOINMUNE

VARIABLE	VALOR DE CORTE	PUNTOS
ANA o SMA	≥ 1:40	1
ANA o SMA	≥ 1:80	
o LKM	≥ 1:40	2*
o SLA	Positivo	
IgG	> límite normal alto	1
	> 1.10 veces más del límite	2
	Normal alto	
Histología hepática (evidencia de hepatitis es una condición necesaria)	Compatible con HAI Típica de HAI	1 2
Ausencia de hepatitis viral	Si	2

≥ 6 : HAI Probable

≥ 7 : HAI Definitiva

* Adición de puntos alcanzado para todos los anticuerpos (máximo 2 puntos)

Strassburg C. Autoimmune hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 667- 682.

TABLA 3 CLASIFICACIÓN HEPATITIS AUTOINMUNE

Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Anticuerpos principales	SMA, ANAS	Anti -LKM	Anti-SLA/LP
Anticuerpos asociados	Anti- actina p-ANCA Anti- dsDNA Anti-ASPGR	Anti- LC1	Anti actina SMA ANA
Inicio	Adulto	Niño	Adulto
Mujeres (%)	71	89	91
Enfermedad inmune (%)	38	40	38
Condiciones asociadas	Tiroiditis autoinmune Enfermedad de Graves Colitis ulcerativa Sinovitis	Diabetes Mellitus insulino dependiente Tiroiditis autoinmune Vitiligo	Tiroiditis autoinmune Enfermedad de Graves Colitis ulcerativa Sinovitis
Factores de riesgo genético	DRB1*0301 DRBI *0401 TNF*2 ^a CTLA-4 GG	DRB1*0701 HLA B14 HLA DR3 C4A-QO	DRB1*0301
Autoantígeno	Desconocido	P450 IID6	Proteína 50 kDA
Niveles bajos de IgA	No	Si	No
Respuesta a esteroides	Si	Si	Si
Progresión a cirrosis (%)	40	80	Incierto

Hipotiroidismo: más de 5 puntos
Intermedio : entre 3 y 5 puntos

Eutiroidismo: menos de 3 puntos

Galofré JC, Santos S, Salvador J. Marcadores de función tiroidea (I).Evaluación de la actividad glandular. Rev Med Univ Navarra 2006;2:7-12.

TABLA 5 ESCALA DE CROOKS: INDICE CLÍNICO-DIAGNÓSTICO DE TIROTOXICOSIS

SINTOMAS (de reciente aparición o aumento en la severidad):

	PRESENTE (valor)	AUSENTE (valor)
Disnea de esfuerzo	- 1	0
Palpitaciones en reposo	- 2	0
Cansancio	- 2	0
Preferencia por el calor (sin tener en cuenta la duración)	0	- 5
Preferencia por el frío	- 5	0
Indiferencia frente a la temperatura	0	
Hiperhidrosis	- 3	
Nerviosismo reciente	- 2	
Aumento del apetito	- 3	
Disminución del apetito		- 3
Aumento de peso		- 3
Disminución de peso	- 3	

SIGNOS

Tiroides palpable	+3
Frémito tiroideo	+2
Exoftalmos	+2
Retracción palpebral	+2
Retraso palpebral	+1
Movimientos hiperquinéticos	+4

Temblor finos de dedos	+1
Manos calientes	+2
Manos húmedas	+1
Fibrilación auricular	+4
Pulso < 80	
Pulso 80-90	0
Pulso > 90	+3

< 11 puntos : Eutiroideos >19 puntos : Hipertiroideos Dudosos : entre 11 y 19

Galofré JC, Santos S, Salvador J. Marcadores de función tiroidea (I).Evaluación de la actividad glandular. Rev Med Univ Navarra 2006;2:7-12.