

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del hipotiroidismo en pacientes con el hígado graso no alcohólico en una población del distrito de Barranquilla, febrero 2012 – diciembre 2013

William Sánchez¹, José Joaquín Vivas², Janer Mora³

¹Médico Internista, Docente Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

²Especialista en Metodología de la Investigación. Docente Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

³Residente III año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: El hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática más común en el mundo, su prevalencia se estima de 2.8 a 30% en diversos estudios epidemiológicos y afecta a la población de cualquier edad.

Objetivo: Determinar el efecto del hipotiroidismo como factor de riesgo en el desarrollo de hígado graso no alcohólico en una población del distrito de Barranquilla.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo transversal 122 pacientes con pruebas de función hepática y tiroidea, en quienes se evaluó la relación entre estas dos patologías.

Resultados: 50% tenían algún tipo de hipotiroidismo (37% sobresustituidos y 16,7% infrasustituidos). Se encontró asociación estadística entre hipotiroidismo y esteatosis leve y no tener fibrosis, así como con obesidad/sobrepeso y niveles de colesterol aumentados ($p < 0,05$).

Conclusión: Se requiere llevar a cabo estudios de tipo analítico para corroborar la relación entre el hipotiroidismo y el hígado graso.

Palabras clave: esteatosis hepática, fibrosis, hipotiroidismo.

Effect of hypothyroidism in patients with non-alcoholic fatty liver in a population of the district of Barranquilla, february 2012 - december 2013

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in the world, its prevalence is estimated from 2.8 to 30% in several epidemiological studies and affects people of all ages.

Objective: To determine the effect of hypothyroidism as a risk factor in the development of non-alcoholic fatty liver in a population of the district of Barranquilla.

Materials and methods: Descriptive cross-sectional study 122 patients with liver and thyroid function tests, who evaluated the relationship between these two pathologies.

Results: 50% had some type of hypothyroidism (37 sobresustituidos % and 16.7% infrasustituidos). Found statistical association between hypothyroidism and slight steatosis and not having fibrosis, as well as with increased cholesterol levels and obesity/overweight ($p < 0,05$).

Conclusion: It is required to carry out analytical studies to substantiate the relationship between hypothyroidism and fatty liver disease.

Key words: hepatic steatosis, fibrosis, hypothyroidism.

Correspondencia:

William Sánchez Rincones. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

wrs7@hotmail.com

Recibido: 15/01/14; aceptado: 28/02/14

Introducción

El hipotiroidismo es una enfermedad relativamente común, que afecta a 0.1-2% de la población general de acuerdo con estudios epidemiológicos y se estima que alrededor de 13 millones de estadounidenses tienen hipotiroidismo no diagnosticado y estas estadísticas no se diferencian de las reportadas en Colombia. (1)

El hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática más común en el mundo, su prevalencia se estima de 2.8 a 30% en diversos estudios epidemiológicos y afecta a población de cualquier edad. (2) Esta enfermedad es el componente hepático del síndrome metabólico, que incluye la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial sistémica.

El hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente de hipercolesterolemia y aterosclerosis y se asocia con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad relacionada con estos eventos. (3)

Asimismo, los eventos cardiovasculares relacionados con aterosclerosis son causa mayor de morbilidad y mortalidad. Los cambios en el endotelio son propiciados por un estado proinflamatorio inducido por los componentes del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad; asimismo, diversos estudios han demostrado la relación entre hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y aterosclerosis. (4)

Debido a la importancia de la glándula tiroidea en el metabolismo celular, la homeostasia energética, la regulación del peso, la adipogénesis y el metabolismo de lípidos y carbohidratos, se sugiere que las alteraciones en su función pueden tener algún efecto en la acumulación de grasa en el hígado y, en consecuencia, participar en la patogénesis del hígado graso no alcohólico; sin embargo, hacen falta estudios para conocer el papel de los trastornos de la función tiroidea y su asociación con el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica. (5)

El hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática más común en el mundo; según Lizardi y cols. (1) su prevalencia se estima de 2.8 a 30% y puede llegar a afectar a población de cualquier edad. Esta enfermedad es el componente hepático del síndrome metabólico, que incluye la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial sistémica.

Dentro del marco de mejoramiento y autoevaluación de la universidad Metropolitana se ha querido continuar

con un trabajo que se inició hace 6 años que consiste en entender la relevancia del hígado graso en población local, y es así como se espera comprender un poco mejor, con evidencia científica, la relación entre la glándula tiroidea y el hígado graso no alcohólico.

Es necesario entender la relevancia del hígado graso en nuestra población, y es así como se pretende determinar si el hipotiroidismo representa un factor de riesgo en el desarrollo de hígado graso no alcohólico. Es por ello que se requiere correlacionar las características clínicas y paraclínicas del hígado graso con el hipotiroidismo subclínico.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, transversal. La población estuvo constituida por las historias clínicas de pacientes que de febrero de 2012 a diciembre de 2013 acudieron a la Fundación Hospital Universidad Metropolitano para realizarse una revisión médica, que incluyó exámenes generales de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea completa con pruebas de función hepática, perfil lipídico, proteína C reactiva (PCR), hemoglobina glucosilada, además de pruebas de función tiroidea, ultrasonido de abdomen superior y prueba de ELISA como tamizaje del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y exploración física general. Se obtuvieron datos antropométricos, peso, talla y se calculó el índice de masa corporal, índices de adiposidad central, como el de cintura/cadera (ICC) y el porcentaje de grasa corporal mediante impedancia eléctrica. Se realizó ultrasonido de abdomen superior para establecer la existencia de hígado graso. Se calculó el grado de fibrosis utilizando el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica. (6)

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, que tuvieran un consumo de alcohol menor de 20g al día en mujeres y de 30g al día en hombres para establecer el criterio de origen no alcohólico. Se excluyeron los pacientes que tuvieran consumo de medicamentos esteatogénicos (metotrexato, esteroides, amiodarona, ácido valproico) o evidencia de enfermedad crónica de origen viral o colestásica.

Se consideraron casos los pacientes con hipotiroidismo en todo su espectro, desde el hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo franco, con o sin sustitución hormonal. Se analizó cada alteración tiroidea y los pacientes se dividieron en los siguientes

grupos:

- Hipotiroidismo subclínico
- Hipotiroidismo franco, ya conocido o diagnosticado en el momento del estudio; a los que recibían tratamiento con hormona tiroidea se les separó en los que estaban:
 - Infrasustituídos,
 - Adecuadamente sustituidos
 - Sobresustituídos en las pruebas obtenidas en el momento del estudio.

La fuente de información fue mixta. Los datos fueron tomados de la historia clínica y de los pacientes directamente. En cada grupo se evaluó la existencia de hígado graso no alcohólico mediante ultrasonido hepático. Los pacientes con algún grado de hipotiroidismo se compararon con pacientes eutiroideos y con los que estaban adecuadamente sustituidos.

Se calculó el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica, 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 hígado graso no alcohólico. Se calculó con la siguiente fórmula: $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{intolerancia a la glucosa-diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{relación AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (x10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$. 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 χ^2 y prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Con respecto a los aspectos éticos, en todo momento hubo respeto por la confidencialidad de los datos, y los investigadores se acogieron a las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, y a la Normatividad Colombiana, según la Resolución 8430 de 1993.

Resultados

Se incluyeron 115 pacientes, de los que 61 eran eutiroideos y 54 hipotiroideos en todo el aspecto clínico. De acuerdo con los resultados del perfil tiroideo, siete pacientes tenían hipotiroidismo subclínico.

Del total de pacientes con hipotiroidismo, la mayoría, el 46,3% estuvieron sustituidos de manera adecuada, pero 37% estuvieron sobresustituídos y 16,7% infrasustituídos.

Se encontró una prevalencia global de esteatosis

hepática de 56%, con predominio de la esteatosis leve. A la mayoría (69.1%) se le catalogó sin fibrosis por medio del puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica y 29% tuvo hipertransaminasemia.

Los pacientes con adecuada sustitución de hormona tiroidea característicamente tuvieron concentraciones menores de aspartato aminotransferasa (AST) respecto del grupo eutiroideo, sin superar el intervalo considerado dentro de la normalidad. (Tabla 1)

Tabla 1. Prevalencia de afecciones hepáticas en la población de estudio

Afecciones hepáticas	N=122	
Evento	Sí	No
Esteatosis	56%	44%
Fibrosis	31%	69%
Hipertransaminasemia	29%	71%

Fuente: Historias Clínicas FHUM

La esteatosis hepática se relacionó con hipotiroidismo, independientemente de si éste era subclínico o manifiesto; estuvo presente en 60% de los pacientes con hipotiroidismo vs 50% de los eutiroideos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La asociación con la esteatosis leve sí fue significativa, 51% de los hipotiroideos vs 31% de eutiroideos ($p=0.0180$) e incluso mayor para los infrasustituídos (60%, $p=0.02$). El grado de hipotiroidismo puede predecir un grado leve de esteatosis, independientemente de otros factores del síndrome metabólico. La esteatosis afectó a 66.7% de los pacientes infrasustituídos. La mayoría (55.6%) tenía esteatosis leve comparada con los eutiroideos (31%, $p=0.02$), con menor riesgo de fibrosis sin tener significación estadística.

Asimismo, se encontró que el hipotiroidismo se relaciona con riesgo bajo de fibrosis hepática medida con el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica, con significación estadística. El 41% de los pacientes hipotiroideos tiene riesgo indeterminado de fibrosis vs 15% de los eutiroideos ($p=0.01$).

Asimismo, 80% de los pacientes sobresustituídos tuvieron esteatosis hepática, leve en la mayoría de los casos (70%), contra 44% de los pacientes con sustitución adecuada ($p=0.01$). La mayoría de los pacientes con esta alteración tiroidea tenían riesgo bajo de fibrosis hepática por hígado graso no alcohólico; sin embargo, no se puede subestimar la gran cantidad de pacientes en riesgo indeterminado, esto con un valor estadístico significativo. (Tabla 2)

Tabla 2. Marcadores de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infrasustituidos, comparados con sujetos con eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=61	Hipotiroidismo n=54	Valor p	Infrasustitución n=9	Valor p	
Ultrasonido hepática	Esteatosis hepática	30 (49.18%)	32 (59.6%)	0.2417	6 (66.7%)	0.1052
	Leve	19 (31.1%)	28 (51.8%)	0.0180	5 (55.6%)	0.0253
	Moderada	9 (14.7%)	7 (12.96%)	0.1700	1 (11.1%)	0.7283
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica	Sin fibrosis	42 (69%)	28 (51.8%)	0.0222	5 (55.5%)	0.3010
	Indeterminado	9 (14.75%)	22 (41%)	0.0126	3 (33.3%)	0.1766
	Fibrosis	1	0	1	0	1
	Hipertransaminasemia	11 (18.03%)	5 (9.2%)	0.1533	1 (11.1%)	0.4532

Fuente: Historias Clínicas FHUM

Tabla 3. Marcadores de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobresustituido comparados con sujetos con eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=61	Situación adecuada n=25	Valor p	Sobresustituidos n=20	Valor p	
Ultrasonido hepática	Esteatosis hepática	30 (49.18%)	11 (44%)	0.5211	16 (80%)	0.0252
	Leve	19 (31.1%)	8 (32%)	1.000	14 (70%)	0.0039
	Moderada	9 (14.7%)	3 (12%)	0.2665	2 (10%)	0.5158
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica	Sin fibrosis	42 (69%)	15 (50%)	0.1185	12 (60%)	0.0666
	Indeterminado	9 (14.75%)	5 (20%)	0.0676	8 (40%)	0.0318
	Fibrosis	1	0	1	0	1
	Hipertransaminasemia	11 (18.03%)	2 (8%)	0.3903	2 (10%)	0.5144

Fuente: Datos tomados por el investigador

Discusión

El hallazgo principal de este estudio es la asociación del hígado graso no alcohólico con el hipotiroidismo como factor independiente, su existencia sugiere mayor riesgo de esteatosis en un grado leve, con riesgo de fibrosis bajo o determinado. Liangpunsakul sugirió la asociación del hipotiroidismo con hígado graso no alcohólico; sin embargo, este estudio tuvo como limitaciones una muestra muy pequeña y no incluyó pruebas de función tiroidea. El estudio realizado por Silveira y su grupo, (7) estableció la relación entre el hígado graso no alcohólico y la disfunción tiroidea; sin embargo, incluyó pacientes con diferentes enfermedades hepáticas y no ajustó otras variables metabólicas. La esteatosis hepática no se asoció con elevación de enzimas hepáticas en ningún grupo: en

hipotiroideos ni en sujetos con función tiroidea normal.

A diferencia de otros estudios que han establecido una asociación significativa entre el hipotiroidismo y la sospecha de hígado graso no alcohólico diagnosticado mediante una concentración anormal de ALT (8) en este estudio no pudo establecerse esa asociación. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que existen biomarcadores séricos, específicamente ALT, cuyas concentraciones elevadas correlacionan como marcador sustituto de hígado graso no alcohólico, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática, con diferencias de las concentraciones en relación con la edad, el índice de masa corporal y otros factores metabólicos. (9)

En este estudio no se encontró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieran mayor prevalencia de esteatosis, a diferencia del estudio de Xu y su grupo (10) efectuado en pacientes de edad avanzada, que concluyó que la disfunción tiroidea se asocia con hígado graso no alcohólico; sin embargo, ese estudio incluyó únicamente pacientes eutiroides, por lo que resulta difícil generalizar sus resultados.

A diferencia de otros estudios que establecen mayor prevalencia a medida que aumentan las concentraciones de TSH (11), lo que sugiere una asociación con el 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 con sustitución inadecuada. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo tienen esteatosis, por lo que se asume que requerirán algún otro método diagnóstico para establecer el grado de fibrosis, sobre todo si se asocia con otros factores del síndrome metabólico.

Referencias

- Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, et al. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71:453459.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50:1844-50.
- Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:295761.

4. Gutiérrez-Grobe Y, Gavilanes-Espinar JG, Masso-Rojas FA, et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. The role of endothelial progenitor cells. *Ann Hepatol* 2013; 12:908-14.
5. Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *ArchIran Med* 2013; 16:584-589.
6. Gutiérrez-Grobe Y, Gavilanes-Espinar JG, Masso-Rojas FA, et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. The role of endothelial progenitor cells. *Ann Hepatol* 2013; 12:908-914.
7. Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Arch Iran Med* 2013; 16:584-589.
8. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
9. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non alcoholic liver disease. *Liver Int* 2009; 29:1094-1100.
10. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, et al. Association between thyroid function and onalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol* 2011; 75:240-246.
11. Chung GE, Kim D, Kim W et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57:150-156.