

# Alteraciones del perfil hepático en pacientes con tirotoxicosis

## Liver-function abnormalities in thyrotoxicosis

Cecilia Medina Sánchez<sup>1</sup>, Helard Manrique Hurtado<sup>1</sup>, José Solis Villanueva<sup>1</sup>

RESUMEN	
Objetivo:	Describir las alteraciones del perfil hepático en pacientes hospitalizados por tirotoxicosis.
Métodos:	Se evaluaron 72 perfiles hepáticos de pacientes con tirotoxicosis, internados desde enero 2001 a enero 2003 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que no tuvieron enfermedad hepática o de vías biliares previa o concomitante.
Resultados:	De los 72 pacientes estudiados, 92% fueron mujeres. La causa de tirotoxicosis más frecuente fue la Enfermedad Graves Basedow. El abandono de tratamiento y el debut de enfermedad fueron los factores de descompensación más frecuentes. Se observó que 93% de los pacientes tuvieron al menos una prueba hepática anormal, 50% de ellos tuvieron fosfatasa alcalina elevada, 57% cursaron con hiperbilirrubinemia, 33% con transaminasas elevadas y 54% presentaron alteraciones del perfil hepático, siendo el patrón colestásico el más frecuente (29%).
Conclusiones:	El compromiso hepático es frecuente en la Enfermedad de Graves Basedow, siendo el patrón colestásico el más característico.
Palabras clave:	Hipertiroidismo, hígado, colestasis, disfunción hepática.

  

ABSTRACT	
Objective:	The aim of the study was to characterize the liver function abnormalities in patients with thyrotoxicosis.
Methods:	This is a cross-sectional study made between January 2001 and January 2003 in a tertiary level hospital in Lima, Peru. We examined biochemical liver tests from 72 patients with thyrotoxicosis. Patients with previous liver and/or gallbladder diseases were excluded. Descriptive statistics included central tendency and dispersion measures.
Results:	The study group mainly consisted of women (92%). Graves Basedow was the main cause of thyrotoxicosis. Ninety-three percent showed liver function abnormalities, 50% had high alkaline phosphatase levels; 54% had hyperbilirubinemia and 33% high aminotransferases values. Fifty four percent had hepatic dysfunction and 29% had cholestatic injury.
Conclusions:	Liver function abnormalities are prevalent in patients with thyrotoxicosis caused by Graves Disease, with cholestatic injury being the most frequent finding.
Keywords:	Hyperthyroidism, liver, cholestasis, hepatic dysfunction

## INTRODUCCIÓN

Desde 1933, en que Beaner DC y Pemberton J<sup>1</sup> publicaran un artículo sobre la anatomía patológica del hígado en el bocio exoftálmico hasta la actualidad, los investigadores han tratado de establecer la relación que existe entre el hígado y la tiroides. Al respecto, la literatura reporta que entre 40-90% de los pacientes con hipertiroidismo tienen una o más pruebas de función hepática anormales<sup>2</sup>, sin que exista enfermedad hepática intrínseca.<sup>3-8</sup>

El compromiso hepático puede ser dividido en dos tipos: hepatocelular y colestásico.<sup>9</sup> El daño hepatocelular se debe al desequilibrio entre la alta demanda hepática de oxígeno y el bajo flujo sanguíneo.<sup>2-9</sup> Este mecanismo puede ser amplificado como consecuencia de la falla hepática que también ocurre en los casos severos de hipertiroidismo.<sup>2</sup>

El daño colestásico que se manifiesta por hiperbilirrubinemia directa<sup>9</sup> se debe a alteraciones en la producción de ácidos biliares y a modificaciones en la composición y el tamaño de su pool.<sup>10</sup> Estos cambios están relacionados a la presencia de prurito en algunos pacientes hipertiroides.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Hospital Arzobispo Loayza, Ministerio de Salud. Lima, Perú

De otro lado, el tratamiento con tiamidas también puede causar hepatotoxicidad, aunque poco frecuente, cuando se presenta, suele estar más asociado al uso de propiltiouracilo que al de metimazol.<sup>12,13</sup>

La asociación entre glándula tiroidea e hígado puede causar confusión diagnóstica, resultando en sub y sobre diagnóstico de enfermedad hepática intrínseca, causando errores en el manejo del paciente.<sup>6</sup>

El objetivo del trabajo fue el hacer una descripción de las alteraciones del perfil hepático condicionadas por la tirotoxicosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en los pabellones de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de enero 2001 a enero 2003. Se trató de un estudio transversal que incluyó 146 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de tirotoxicosis, que se define como el estado clínico de hipermetabolismo producido por los altos niveles de T3L y T4L, lo que fue comprobado bioquímicamente. De los 146 pacientes, 80 cumplieron el criterio de presentar al menos 2 pruebas del perfil hepático. Los criterios de exclusión fueron tener el antecedente o cursar concomitantemente con cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, hepatitis medicamentosa, hepatitis infecciosa, cáncer hepático y compromiso de vías biliares. Así se excluyeron a 6 pacientes: 2 tenían sendos diagnósticos previos de hepatitis granulomatosa y cirrosis biliar primaria por biopsia, 1 cursó concomitante con hepatitis viral tipo B, otros 2 tuvieron compromiso de vías biliares (coledocolitiasis y colecistitis aguda) y 1 tuvo hepatitis medicamentosa por uso de tuberculostáticos. Para el trabajo, se definieron dos patrones de compromiso hepático: (1) colestásico caracterizado por la presencia conjunta de incremento de bilirrubinas y fosfatasa alcalina, y (2) hepatocelular por incremento en ambas transaminasas. Los 72 pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos clínicamente durante el tratamiento (tiamidas) de la tirotoxicosis, observándose mejoría en todos ellos.

## RESULTADOS

El grupo estudiado fue predominantemente de sexo femenino (91,7%) y la edad promedio, 42 años (rango 18-76). La causa más frecuente de tirotoxicosis fue la Enfermedad de Graves Basedow (91,6%) y el abandono de tratamiento, uno de los principales factores precipitantes (43,1%), 11,1% tuvo además infección intercurrente, mas ninguno presentó sepsis. (Tabla 1).

Cerca de 56% de los pacientes cursó con compromiso cardiovascular, 27,8% con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca y 25,0% sólo con falla cardiaca. Además se evidenció compromiso gastrointestinal en

41,7%, de los que 26,4% tuvo ictericia, 11,1% diarrea y sólo 4,2% ambas manifestaciones. (Tabla 2).

**Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad de pacientes con tirotoxicosis hospitalizados en el HNAL desde enero 2001 a enero 2003**

Característica		
<b>Edad</b>		
Promedio		42
Mínimo		18
Máximo		76
<b>Sexo</b>	<i>frecuencia</i>	<i>porcentaje</i>
Femenino	66	91,70
Masculino	6	8,30
<b>Etiología</b>		
Graves-Basedow	66	91,66
Bocio Multinodular	2	2,78
Bocio Nodular Tóxico	2	2,78
Tiroiditis Subaguda	2	2,78
<b>Factor precipitante</b>		
Debut	32	44,45
Abandono de tratamiento	31	43,05
Infección intercurrente	8	11,11
Administración de I 131	1	1,39

**Tabla 2. Características del compromiso cardiovascular y gastrointestinal de los pacientes hospitalizados en el HNAL desde enero 2001 a enero 2003**

Característica	Frecuencia (n=72)	Porcentaje
<b>Cardiovascular</b>		
Ninguno	32	44,4
ICC	18	25,0
FA	2	2,8
Ambas	20	27,8
<b>Gastrointestinal</b>		
Ninguno	42	58,3
Ictericia	19	26,4
Diarrea	8	11,1
Ambas	3	4,2

El análisis del perfil hepático mostró que alrededor de 33% cursó con elevación de transaminasas. De los 42 pacientes que tuvieron dosaje de fosfatasa alcalina, en 85,7% estuvo elevada. Encontramos también hiperbilirruinemia en 65,0% de los 63 a los que se les hizo el dosaje. Sólo 7/60 pacientes que contaron con el dosaje de PTyF presentaron hipoproteinemia y 37/43 tuvieron prolongación del tiempo de protrombina. En sólo un caso se presentó hipertransaminasemia muy elevada (TGP: 1 235 U/L TGO: 1 285 U/L), por lo que se buscó enfermedad hepática y biliar de otras causas, no encontrándose positividad en los exámenes

realizados (set hepatitis viral, anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso, ecografía y TAC hepáticas). No se llegó a la biopsia hepática y se hizo seguimiento de la evolución, observándose disminución importante de las transaminasas (TGP 16 U/L y TGO 19 U/L) con el manejo de la tirotoxicosis (tionamidas) instalado. (Tabla 3).

El compromiso hepático tuvo características de tipo colestásico en 29,2% y de tipo hepatocelular en 20,8%, mientras que sólo 4,2% tuvo ambos patrones. (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

La disfunción hepática en el hipertiroidismo se manifiesta por hipoproteinemia, incremento de los

**Tabla 3. Características del perfil hepático de los pacientes con cuadro de tirotoxicosis hospitalizados en el HNAL desde enero 2001 a enero 2003**

Característica	Frecuencia (n=72)	Porcentaje
<b>TGP (U/L)</b>		
Normal	43	59,7
Elevado	24	33,3
No dosado	5	7,0
<b>TGO (U/L)</b>		
Normal	44	61,1
Elevado	23	31,9
No dosado	5	7,0
<b>Fosfatasa Alcalina (U/L)</b>		
Normal	6	8,3
Elevado	36	50,0
No dosado	30	41,7
<b>Bilirrubinas Totales (mg/dL)</b>		
Normal	22	30,6
Elevado	41	56,9
No dosado	9	12,5
<b>Proteínas Totales (g/dL)</b>		
Normal	49	68,1
Disminuido	7	9,7
No dosado	12	22,2
<b>Tiempo Protrombina</b>		
Normal	6	8,3
Elevado	37	51,4
No dosado	29	40,3

**Tabla 4. Características del compromiso hepático de los pacientes con cuadro de tirotoxicosis hospitalizados en el HNAL desde enero 2001 a enero 2003**

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Daño hepatocelular	15	20,8
Daño colestásico	21	29,2
Daño hepatocelular y colestásico	3	4,2

niveles de transaminasas y de fosfatasa alcalina, y en algunos casos por hiperbilirrubinemia.<sup>3-7</sup> Los estudios muestran que 40 a 90% de pacientes con hipertiroidismo tienen una o más pruebas hepáticas anormales<sup>2</sup> y que en 76% esto ocurre al inicio del cuadro.<sup>10,14,15</sup> En nuestro grupo de estudio la frecuencia de compromiso hepático fue 93%, cifra más alta que las reportadas en estos estudios.

El compromiso hepático en la tirotoxicosis tiene dos patrones de presentación, uno hepatocelular y otro colestásico.

El compromiso hepatocelular se manifiesta por elevación de transaminasas<sup>15</sup>, siendo producto de la hipoxia relativa en las regiones perivenulares condicionada por el desequilibrio entre la alta demanda hepática de oxígeno y el bajo flujo sanguíneo, y es que a pesar del alto gasto cardíaco, el flujo hepático no se incrementa en el hipertiroidismo<sup>2-9</sup>. El cuadro se presenta como una hepatitis autolimitada en el que se considera a la falla cardíaca como el factor precipitante.<sup>9</sup> En el grupo estudiado encontramos 32,6% de pacientes con transaminasas elevadas (33,3% TGP y 31,9% TGO) y 56% con compromiso cardiovascular (insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular). El daño hepatocelular estuvo presente en 20,8% de los casos estudiados.

En los casos de tormenta tiroidea, el daño hepático es frecuente y es consecuencia directa de los efectos metabólicos debido a los altos niveles de hormona tiroidea y de los crecientes requerimientos de oxígeno producto de la actividad mitocondrial en los hepatocitos.<sup>9</sup> En el estudio encontramos una frecuencia de tormenta tiroidea, según la escala de Wartofsky, de 23,6%. Es decir que el compromiso hepatocelular es consecuencia directa del hipermetabolismo tiroideo, tal como lo sostiene la literatura.

La ictericia, una de las manifestaciones que llama la atención en la clínica de la tirotoxicosis, está presente en el hipertiroidismo complicado<sup>2</sup>, obligando a descartar sepsis y/o falla cardíaca, o a excluir enfermedad hepática intrínseca.<sup>9</sup> En el estudio hallamos que en la evaluación inicial 26,4% de los pacientes presentaron ictericia, mientras que en 57% se evidenció hiperbilirrubinemia durante la evolución del cuadro. La frecuencia de compromiso cardiovascular fue 56% (falla cardíaca y/o fibrilación auricular) y la de infección intercurrente, 11%; mas en ningún caso, sepsis. Fong también encuentra hiperbilirrubinemia en su estudio que incluyó pacientes con hipertiroidismo complicado con insuficiencia cardíaca<sup>17</sup>, mientras que Gürlek no la reporta, lo que se debe a que su grupo de estudio estuvo conformado por pacientes con hipertiroidismo no complicado.<sup>18</sup>

En los casos que cursaron con hipertransaminasemia o hiperbilirrubinemia importantes, se descartó la presencia de enfermedad hepática subyacente, siendo la evolución favorable y paralela al manejo de la tirotoxicosis, tal como se describe en la literatura.<sup>17</sup>

También se observó elevación de la fosfatasa alcalina (otro marcador de colestasis) en 50% del grupo. El compromiso colestásico en el hipertiroidismo se debe a alteraciones en la producción de ácidos biliares y a modificaciones en el tamaño del pool y la composición de los ácidos biliares. Existe incremento en la síntesis del ácido quenodeoxicólico y reducción de la del ácido cólico.<sup>10</sup> Las características histológicas parecen no diferenciarse de las del compromiso hepatocelular, sin embargo, hay colestasis intrahepatocítica a nivel centrolobulillar.<sup>9</sup> El estudio mostró que 29% del grupo presentó este tipo de compromiso.

Resulta difícil establecer qué alteraciones hepáticas en la tirotoxicosis son producto del estado tiroideo y cuáles producto de su combinación con complicaciones como falla cardíaca, sepsis o malnutrición.

## CONCLUSIONES

El compromiso hepático es frecuente en la tirotoxicosis por Enfermedad de Graves Basedow, siendo el patrón colestásico el más característico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beaner DC, Pemberton J. The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter. *Ann Intern Med* 1933; 7:687-708.
2. Youssef IW, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders. *Clin Liver Dis* 2002; 6(4): 879-889
3. Hershman J. Hypothyroidism and Hyperthyroidism. En: Lavin N. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2002: 400-408.
4. Alvarez C, López A, Saavedra M, Alvarez-Mon M. Hipotiroidismo e Hipertiroidismo etiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Medicine* 1997; 7(44): 1919-1927.
5. Leslie J. DeGroot. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. [Monografía en Internet – Fecha de acceso: 20 Julio 2005]. Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter10/10-frame.htm>
6. Babb RR. Associations between diseases of the thyroid and the liver. *Am J Gastroenterol* 1984; 79(5):421-423.
7. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10(3):344-50.
8. Bayraktar M, Van Thiel DH. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(18):1614-8.
9. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002; 95(9): 559-569.
10. Pauletzki J, Stellare F, Paumbartner G. Bile acid metabolism in human hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *Hepatology*. 1989; 9:852-8.
11. Barrow MV, Bird ED. Pruritus in hyperthyroidism. *Arch Dermatol* 1966; 93:237-8.
12. Cooper DS, Goldminz D et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug use. *Ann Intern Med* 1983; 98:26-9.
13. Werner MC, Romaldii JH et al. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 1989; 297:216-9.
14. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90:164-8.
15. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1071-6.
16. Thompson P, Strum D, Boehm T, Wartoksky L. Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis. *Mil Med* 1978; 143:548-551.
17. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: a case series analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:240-4.
18. Gürlek A, Çobankara V, Bayraktar M. Liver Tests in Hyperthyroidism: Effect of Antithyroid Therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(3):180-3

---

### Dirección para correspondencia:

draceciliamedina@yahoo.com