



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**“FRECUENCIA DE ALTERACIONES DE LA FUNCION  
TIROIDEA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRONICA EN DIALISIS PERITONEAL O HEMODIALISIS”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE :  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

SANTIAGO ESTEBAN HEYSER ORTIZ

TUTORES:

EULALIA GARRIDO MAGAÑA  
MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

MEXICO, D.F. 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS  
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL O  
HEMODIÁLISIS**

Tesis para obtener el Título de especialista  
en Endocrinología Pediátrica presenta:

Santiago Esteban Heyser Ortiz

Tutores:

Eulalia Garrido Magaña  
Miguel Angel Villasís Keever

Servicios de Endocrinología y Nefrología, Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

## INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	8
Justificación	10
Objetivo	11
Hipótesis	12
Pacientes y métodos	13
Resultados	20
Discusión	23
Bibliografía	28
Cuadros	31

## RESUMEN

**Objetivos.** Determinar la frecuencia y tipo de alteraciones de la función tiroidea en niños con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD), así como establecer la utilidad de bocio como marcador clínico para identificar pacientes con IRC que cursan con alteraciones de la función tiroidea

**Pacientes y métodos.** Estudio transversal y descriptivo realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Se incluyeron pacientes menores de 17 años, con IRC y con más de tres meses en DP o HD. En cada paciente se evaluó su crecimiento y desarrollo, así como la presencia de bocio. Las alteraciones tiroideas se detectaron mediante la cuantificación de los niveles séricos de tirotropina (TSH), tiroxina (T4L) y triyodotironina (T3T).

**Resultados.** Se incluyeron 50 pacientes, 25 del sexo masculino, con edad promedio de 12 años. Hubo 14 (28%) pacientes con alteraciones tiroideas, nueve con hipotiroidismo subclínico (18 %), tres con síndrome de enfermo eutiroideo (6%) y dos con hipotiroidismo primario (4 %). En 13 pacientes se detectó bocio (26 %); siete con disfunción tiroidea y seis con función normal. La sensibilidad del bocio para la detección de alteraciones tiroideas fue de 50% y la especificidad de 83.3%. Dos de los pacientes con hipotiroidismo presentaron la mayor afectación en su crecimiento.

**Conclusiones.** Debido a la alta frecuencia de alteraciones tiroideas en niños con IRC es necesario su escrutinio en forma sistemática para mejorar la calidad de su atención.

## **ANTECEDENTES**

### **Insuficiencia renal crónica en niños**

El término insuficiencia renal crónica (IRC) se utiliza para describir a los pacientes con función renal residual menor del 30%; mientras que insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) se define como la función renal menor del 10% y que requiere de tratamiento sustitutivo. El tratamiento sustitutivo comprende varias modalidades entre las que se encuentran la diálisis peritoneal (DP), la hemodiálisis (HD) y el trasplante renal.<sup>1</sup>

La incidencia real de IRC en niños se desconoce; sin embargo, se estima que de 1.5 a 3 niños por millón de habitantes en los Estados Unidos de Norteamérica desarrollan IRC. La prevalencia de IRC es de 500 casos por millón de habitantes, y de estos del 1 al 2 % se encuentran en la edad pediátrica.<sup>2</sup> En 1992, el North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study Group (NAPRTCS) inició un registro de los niños tratados con diálisis; hasta 1997, 2,828 niños habían sido dializados y 2,529 habían desarrollado IRC.<sup>1</sup>

La IRC es el resultado de enfermedades lentamente progresivas del riñón. En la niñez está asociada en su mayoría con: uropatía obstructiva, displasia renal, glomeruloesclerosis, nefropatía por reflujo o enfermedades sistémicas inmunológicas.<sup>2</sup>

### **Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con IRC**

#### *La función renal y las hormonas tiroideas*

Dos terceras partes del catabolismo de la gran mayoría de las hormonas tiroideas se lleva a cabo en el riñón. En la falla renal, el aclaramiento renal disminuye paralelamente con el flujo sanguíneo renal; al progresar, el

transporte tubular y peritubular de las hormonas disminuye, causando una desproporción en las concentraciones séricas de las mismas.<sup>3</sup>

Las alteraciones en la función tiroidea que se han descrito en pacientes con IRC incluyen: bajas concentraciones circulantes de hormonas tiroideas, alteración del metabolismo hormonal periférico y de la unión a proteínas transportadoras, así como reducción del contenido hormonal tiroideo e incremento de la reserva de yodo en la glándula tiroidea. El síndrome del enfermo eutiroideo es la alteración más frecuente, seguido del hipotiroidismo subclínico.<sup>3</sup>

El síndrome del enfermo eutiroideo, también conocido como el síndrome de T3 baja, es una condición que se presenta en pacientes con enfermedad no tiroidea. Bioquímicamente se caracteriza por disminución de los niveles de T3 y ocasionalmente de T4, así como por un incremento en los niveles de T3 reversa (T3R), mientras que habitualmente la TSH permanece normal.<sup>2</sup> La disminución en la conversión periférica de T4 a T3 ocasiona que los niveles de esta última sean bajos; se considera como un estado de adaptación a la enfermedad, especulándose que este estado de hipotiroidismo funcional sirve como defensa en contra de la catabolia proteica. A mayor gravedad de la enfermedad, mayor disminución de los niveles de T3. El síndrome de eutiroideo enfermo severo, puede ser confundido con el hipotiroidismo secundario, ya que ambos pueden presentar niveles bajos tanto de T3 como de T4, e inclusive hasta de TSH. La distinción entre uno y el otro puede hacerse mediante la medición de T3 reversa (T3r) la cual se encuentra elevada en el eutiroideo enfermo y normal en el hipotiroidismo secundario.<sup>22</sup>

Por otro lado, el hipotiroidismo subclínico es una entidad que se caracteriza por presentar niveles de tirotrópina elevados pero manteniendo T3 y T4 en límites de normalidad. Alrededor de 2 a 5 % de estos pacientes por año, desarrollan hipotiroidismo primario manifiesto, pero las ventajas o desventajas de tratar la enfermedad subclínica no han sido bien establecidas.<sup>23</sup> Un panel de expertos recomienda que mientras los niveles de TSH se mantengan entre 4.5 y 10  $\mu$ IU/mL no es necesario el tratamiento, pero debe realizarse un seguimiento mediante pruebas de función tiroidea a intervalos de 6 a 12 meses. La American Association of Clinical Endocrinologists recomienda el tratamiento con levotiroxina para los pacientes con TSH > 10  $\mu$ IU/mL, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) o bocio, ajustando la dosis de acuerdo a la respuesta cada 6 a 8 semanas.<sup>25</sup>

#### *Frecuencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes con IRCT*

Se han realizado diversos estudios para conocer si existen alteraciones de la función tiroidea en sujetos con IRCT, con o sin tratamiento sustitutivo. La mayoría de los estudios publicados han sido realizados en pacientes adultos. Rao y col. midieron las concentraciones séricas de hormona tiroidea en ocho pacientes adultos con IRC en tratamiento con HD; encontraron tres casos con hipotiroidismo primario y el resto fueron eutiroideos.<sup>4</sup>

Xess A y col. midieron los niveles de T4T, T3 y TSH en 96 adultos clínicamente eutiroideos con IRC y en 25 controles sanos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 62 pacientes con tratamiento conservador y 34 con hemodiálisis crónica; en ambos los niveles de T3 y T4 fueron menores que los del grupo control. Entre los pacientes con IRC los niveles de TSH fueron similares, con excepción de tres pacientes en tratamiento conservador que tuvieron valores

por arriba de lo normal. En los pacientes en hemodiálisis crónica los niveles séricos de T3, T4 y TSH fueron similares que en los controles.<sup>5</sup>

En otro estudio se evaluó la función tiroidea en 69 pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal; 66 en DP continua ambulatoria (DPCA) y tres en diálisis peritoneal en cicladora. La edad promedio fue de 55 años y la duración promedio de la diálisis de 32 meses. Los autores encontraron síndrome del eutiroidismo enfermo en el 15.9% de los casos, hipotiroidismo primario en 1.6% y, en el 5.8% hipotiroidismo hipotirotrópico e hipotiroidismo subclínico.<sup>6</sup> Lin y col. evaluaron a 143 adultos en HD y 78 en DPCA, y los compararon con 135 controles sanos; mediante ultrasonido encontraron bocio nodular en 54.8% de los pacientes y 21.5% de los controles. También hubo una mayor frecuencia de hipotiroidismo en pacientes urémicos que en los controles (5.4% vs. 0.7%;  $p < 0.05$ ), y mayor frecuencia de bocio nodular en las mujeres que en los hombres (63% vs. 48%;  $p < 0.05$ ). Asimismo se observó que en los pacientes urémicos, la prevalencia de bocio nodular se incrementó con la edad ( $p < 0.05$ ). Los autores concluyen que debido a la elevada incidencia de hipotiroidismo y bocio nodular en pacientes urémicos, se debe considerar el escrutinio de la función tiroidea mediante pruebas de función tiroidea (PFT) y ultrasonido (US) en todos los pacientes con IRC en tratamiento sustitutivo.<sup>7</sup>

Los estudios realizados en niños son escasos y han incluido un número reducido de pacientes. Pasqualini y col. en nueve niños con IRC, entre 7 y 17 años de edad, midieron los niveles séricos de hormonas tiroideas, sus cambios inmediatamente después de la DP y HD y la respuesta de la TSH a la administración de hormona liberadora de hormona estimulante de la tiroides (TRH). Siete pacientes habían estado en HD durante un promedio de 3.3 años,

los otros dos estaban en programa de DP. Cuatro pacientes (44%) tuvieron niveles subnormales de T4T y todos niveles bajos de T4L (síndrome de eutiroidismo enfermo). Con excepción de un paciente (11%), cuyos niveles de TSH se encontraban por arriba del límite normal (hipotiroidismo primario), todos tenían niveles basales de TSH dentro de límites normales. Tres pacientes tuvieron una respuesta deficiente de TSH a la administración de TRH y en todos, la respuesta de TSH estuvo prolongada. Estos hallazgos sugieren que algunos pacientes con IRC tienen hipotiroidismo central.<sup>12</sup>

En otro estudio realizado por Dusunsel y col. se evaluó la función tiroidea en diez niños en DP; al comparar los valores normales por sexo y edad se encontró: T3L baja en ocho (80%); T4L baja en tres (30%); T3T baja en un paciente (10%); y en otro, TSH elevada. Este último se consideró como hipotiroidismo primario.<sup>13</sup>

#### *Evaluación de la función tiroidea*

Desde el punto de vista clínico, además del interrogatorio dirigido a detectar síntomas de disfunción tiroidea, la exploración de la glándula tiroides es importante para determinar la presencia de bocio, el cual es un dato indirecto de alteración en la función de la glándula. Más específicamente, la evaluación de la función de la tiroides se realiza mediante: 1) Medición de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas; 2) Evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides; 3) Evaluación del metabolismo del yodo; 4) Biopsia de tiroides y; 5) Medición de autoanticuerpos contra la tiroides.<sup>8</sup>

El método más utilizado para evaluar el funcionamiento de la glándula tiroides es la medición sérica de las hormonas tiroideas (T4 y T3) y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). T4 y T3 se miden por radioinmunoanálisis o

radioinmunofluorescencia. Mientras que la concentración de T4 libre (T4L) mediante el uso del índice de tiroxina libre (IT<sub>4</sub>L), o bien, de forma directa por diálisis (T<sub>4</sub>LD) o mediante radioinmunoanálisis.<sup>8,20</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La frecuencia informada de alteraciones en la función tiroidea en los adultos con insuficiencia renal crónica oscila entre 5.4 y 15.9%. La frecuencia de hipotiroidismo primario (que requiere tratamiento) se encuentra entre 1.6 y 5.4 %. En niños, tomando en cuenta que en los estudios citados no se incluyeron más de 10 pacientes, la prevalencia de alteraciones en la función tiroidea puede ser aún mayor (44 a 80%), siendo la alteración más común el síndrome de eutiroideo enfermo (80% - 90 %) seguida del hipotiroidismo primario (10%). Debido a que clínicamente la IRC y el hipotiroidismo presentan síntomas y signos similares (fatiga, somnolencia, alteración del crecimiento y desarrollo, resequedad de piel, etc.), algunos autores consideran necesario evaluar la función tiroidea en todos los pacientes con IRC para poder diagnosticar la disfunción tiroidea y tratarla oportunamente. Es por esto que consideramos importante realizar un estudio que, además de establecer la prevalencia y el tipo de alteraciones de la función tiroidea, ayude a determinar si es que existe algún marcador clínico o bioquímico que se asocie con disfunción tiroidea, para ser más selectivos al momento de indicar un escrutinio de la función tiroidea en los pacientes con IRC. Es por ello que el presente estudio pretende contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la prevalencia y tipo de alteraciones en la función tiroidea en los niños con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal o hemodiálisis?

2. ¿La presencia de bocio en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica es de utilidad para identificar sujetos con alteraciones de la función tiroidea?

## JUSTIFICACIÓN

En niños con IRC la prevalencia de hipotiroidismo puede ser muy elevada particularmente en aquellos con cistinosis y síndrome nefrótico congénito (80%)<sup>(2)</sup>. Sin embargo, no es fácil detectar la presencia de alteraciones tiroideas en los niños con IRC porque los datos clínicos de disfunción tiroidea son difíciles de detectar en los pacientes urémicos. De esta forma sólo con la exploración del estado hormonal tiroideo se pueden reconocer las alteraciones existentes y, en su caso, tratarlas. Con respecto a esto último, es indispensable iniciar tratamiento sustitutivo en aquellos pacientes con IRC que tengan hipotiroidismo, debido a que la coexistencia de ambas enfermedades puede empeorar las condiciones clínicas del paciente. Por lo anterior, con la realización de este estudio se pretende identificar a los pacientes con IRC que tienen hipotiroidismo, proporcionarles tratamiento y, muy probablemente, mejorar su calidad de vida.

## **OBJETIVOS**

1. Estimar la frecuencia de alteraciones de la función tiroidea en los pacientes pediátricos con IRC, en programa de DP o HD.
2. Determinar el tipo de alteraciones de la función tiroidea en pacientes pediátricos con IRC, tratados con DP y HD.
3. Determinar la confiabilidad de la presencia de bocio para identificar pacientes pediátricos con IRC que tengan alteraciones de la función tiroidea.

## **HIPÓTESIS**

1. Más del 10% de los niños con IRC en programa DP y HD presentan alteraciones de la función tiroidea.
2. Las alteraciones más frecuentes de la función tiroidea en pacientes pediátricos con IRC son el síndrome del eutiroideo enfermo y el hipotiroisismo primario.
3. El bocio tiene una alta sensibilidad y baja especificidad para la detección de alteraciones de la función tiroidea en pacientes pediátricos con IRC.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**A. Lugar de realización:** Servicios de Nefrología y Endocrinología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**B. Tiempo de realización:** El estudio se llevó a cabo en el año 2002.

**C. Diseño del estudio:** prospectivo, transversal y descriptivo.

**D. Sujetos:** se incluyeron todos los niños con IRC tratados con DP o HD que acudían al servicio de Nefrología del del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los criterios para seleccionarlos fueron los siguientes:

### *Criterios de inclusión:*

1. Pacientes con IRC en programa de DP o HD.
2. De 4 a 17 años de edad.
3. En tratamiento sustitutivo con DP o HD por más de tres meses.
4. Con hematocrito mayor de 24%.

### *Criterios de no inclusión:*

1. Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo u otra enfermedad endócrina.
2. Pacientes con enfermedad oncológica.

*Criterios de eliminación:*

1. Muestras mal procesadas.
2. Información incompleta para la realización del diagnóstico endocrinológico.

E. Definición de las variables:

1. **Función tiroidea:** se realizó la medición por ensayo radioinmunométrico (RIA) de T3, T4 y TSH.

Escala de medición: nominal.

Categorías:

- a) *Eutiroidismo:* cuando los valores de TSH se encontraron entre 0.17 y 4.06 U/mL, T4L entre 0.89 y 1.8 ng/mL y T3 entre 78 y 182 ng/mL.
- b) *Hipotiroidismo primario:* cuando los valores de TSH fueron mayores de 4.06 U/mL, T4L menor de 0.89 ng/mL y T3 menor de 78 ng/mL.
- c) *Hipotiroidismo subclínico:* TSH mayor de 4.06 pero menor de 10 U/mL, T4L entre 0.89 y 1.8 ng/mL y T3 entre 78 y 182 ng/mL.
- d) *Hipotiroidismo secundario:* TSH entre de 0.17 y 4.06 U/mL o menor de 0.17 U/mL, T4L menor de 0.89 ng/mL y T3 menor de 78 ng/mL.
- e) *Hipertiroidismo:* TSH menor de 0.17 U/mL, T4L mayor de 1.8 ng/dl y T3 mayor de 182 ng/dl.
- f) *Síndrome de eutiroides enfermo:* cuando los valores de T3 fueron menores de 78 ng/mL y/o los valores de T4L fueron menores y/o iguales de 0.89 ng/mL con TSH entre 0.17 y 4.06 U/mL.

2. **Bocio:** fue determinado mediante palpación directa de la glándula. Se consideró bocio, cuando el tamaño de la tiroides fue mayor que la falange distal del pulgar del niño, de acuerdo a los criterios de la OMS.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Categorías: Presente / ausente

3. **Tipo de tratamiento sustitutivo:** se consideró el tipo de tratamiento utilizado para sustituir la función renal.

Escala de medición: nominal.

Categorías:

a) Hemodiálisis.

b) Diálisis peritoneal.

4. **Duración del tratamiento sustitutivo:** fue cuantificada a partir del inicio del tratamiento sustitutivo hasta el momento de la realización del estudio.

Escala de medición: cuantitativa, de intervalo.

Categoría: meses.

5. **Pruebas de función renal:** incluyeron medición de creatinina sérica y nitrógeno ureico (BUN), en las unidades habituales.

6. **Biometría hemática:** medición de hematocrito y hemoglobina, en las unidades habituales.

7. **Sexo:** de acuerdo al fenotipo del paciente.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Categorías:

a) Masculino.

b) Femenino.

8. **Edad:** desde la fecha de nacimiento del paciente hasta el momento de realización de la evaluación.

Escala de medición: cuantitativa de intervalo.

Categoría: años y meses.

9. **Peso:** se determinó al momento de la realización de la evaluación, mediante una báscula de piso.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Categoría: kilogramos.

10. **Talla:** fue cuantificada al momento del ingreso al estudio, mediante un estadímetro de Harpende.

Escala de medición: cuantitativa continua.

Categoría: centímetros.

11. **Estado de maduración sexual:** fue evaluado de acuerdo con la escala de Tanner <sup>(15)</sup>.

Escala de medición: nominal.

Categorías:

- a) Estadio I
- b) Estadio II
- c) Estadio III
- d) Estadio IV
- e) Estadio V

## **F. Descripción general del estudio**

1. Para obtener la siguiente información se revisaron los expedientes clínicos y se interrogó a los pacientes y familiares: nombre completo, número de afiliación, edad al diagnóstico, edad al momento de inclusión en el estudio, etiología de la IRC, tipo de tratamiento sustitutivo (DP o HD), frecuencia de realización (recambios por día y número de veces por semana).
2. Somatometría: se midieron el peso y la talla en el momento de la inclusión en el estudio.
3. Exploración física: se realizó una exploración física general, con énfasis en la glándula tiroides. Esta evaluación fue realizada por dos observadores con el fin de mejorar la confiabilidad: el primer observador anotó el resultado de la exploración tiroidea en una hoja sin comentarlo con el segundo observador. A su vez, este último hizo lo mismo y al final se discutieron los hallazgos. Cuando existió discrepancia en cuanto a la presencia o no de bocio se solicitó la opinión de un tercer observador experto, como criterio definitivo.

Por otro lado se determinó el grado de desarrollo puberal mediante la escala de Tanner.

4. Evaluación de la función tiroidea: a todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre mediante venopunción el día que acudieron a sus exámenes de laboratorio de rutina previos a la consulta de Nefrología. La sangre fue colocada en tres tubos separados: dos tubos secos (uno para medición de TSH, T4L, T3T y otro para la química sanguínea) y un tubo con anticoagulante (para biometría hemática). Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas dentro de los primeros 30 minutos posteriores a su obtención. Una vez obtenido el suero se congeló hasta obtener todas las muestras. Posteriormente se realizó la medición de TSH (IRMA, Inmunotech Beckman Coulter, Czech Republic), T4L y T3T (RIA, Inmunotech Beckman Coulter, Czech Republic) en el laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Pediatría.
  
5. Resultados de los exámenes de laboratorio: una vez obtenidos, se entregaron a los médicos de los servicios de Nefrología y Endocrinología para que fueran informados a los pacientes. En los pacientes en los que se encontró hipotiroidismo subclínico se planeó la realización de seguimiento a mediano plazo en el servicio de Endocrinología; mientras que los niños que tuvieron hipotiroidismo primario se indicó levotiroxina.

## **G. Análisis estadístico**

De acuerdo con la escala de medición de cada variable se realizó el análisis descriptivo. En general, las variables cuantitativas no tuvieron una distribución normal por lo que se utilizó estadística no paramétrica. La comparación entre grupos de las variables cualitativas fue mediante Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para las cuantitativas se utilizó U-Mann-Whitney y S-Spearman. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. Para la evaluación del bocio como prueba diagnóstica se evaluó mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.

*Tamaño de la muestra:* se incluyeron a todos los pacientes del servicio de Nefrología que cumplieron con los criterios de selección.

## **H. Aspectos éticos**

Para realizar el estudio se obtuvo la aprobación del Comité Local de Investigación y Bioética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **I. Recursos**

Para la realización del presente estudio, se obtuvo apoyo económico del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica (No. de registro: FP0301).

## RESULTADOS

Cincuenta pacientes reunieron los criterios de selección, de los cuales 25 (50%) fueron de sexo masculino. La mediana de la edad fue de 13 años y tuvo una variación entre 4.9 y 16.8 años. Como se muestra en el Cuadro 1, la causa de la IRC se tenía identificada en 44 pacientes (88%); siendo las tres causas más frecuentes agenesia o hipoplasia renal, glomerulonefritis crónica y reflujo vesicoureteral. La mediana de edad al momento del diagnóstico de la IRC fue de 10 años. 43/50 pacientes (86%) se encontraban en programa de DP y siete (14%) en HD, teniendo un año como mediana del tiempo de evolución del tratamiento sustitutivo. En el Cuadro 1 también se muestra que, en general, no hubo diferencias en las características de los pacientes en DP con los de HD, con excepción de la edad al diagnóstico, la cual fue menor en los de hemodiálisis.

En cuanto al crecimiento, se observó que la mayor proporción de los pacientes lo tenían alterado ya que el 66% tenían afectación de la talla para la edad. Todos los pacientes tuvieron una adecuada relación peso para la talla. Al correlacionar el score Z de la talla para la edad con el tiempo de evolución de la enfermedad, se obtuvo una correlación negativa, es decir, a mayor tiempo de evolución de la IRC hubo mayor afectación de la estatura ( $r = -0.42$ ;  $p = 0.001$ ).

Con respecto al estado de maduración sexual, y considerando sólo a los mayores de 12 años (33 pacientes; 66%), se determinó que 8/33 tenían Tanner estadio I; de éstos, cinco eran pacientes masculinos y tres femeninos.

### *Evaluación de la función tiroidea*

Del total de pacientes, 36 (72%) tuvieron una función tiroidea normal, mientras que el 28 % tuvieron alteraciones de la función tiroidea (14 pacientes). Nueve pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico (18 %), tres síndrome de enfermo eutiroideo (6%), y 2 hipotiroidismo primario (4 %) (Cuadro 2).

Todos los pacientes con alteraciones de la función tiroidea estaban en programa de DP. Aunque el tiempo de evolución de la IRC (Md. 20; mínimo 10 – máximo 152 meses vs. Md. 25; mínimo 5 – máximo 137 meses) y el tiempo de tratamiento sustitutivo (Md. 12; mínimo 5 – máximo 31 meses vs. Md. 16; mínimo 15 – máximo 27 meses) fueron menores en el grupo con alteración de la función tiroidea, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.82$  y  $0.28$ , respectivamente). También se observó que la proporción de niños con una talla para la edad con score  $Z < 2.0$  fue similar entre los dos grupos, 64 vs. 66% ( $p > 0.05$ ), respectivamente. Mientras que no hubo diferencia en la proporción de niños con desarrollo puberal retrasado y alteración de la función tiroidea (2/14; 14.2%), con los niños con desarrollo puberal retrasado y una función normal (6/16; 16.6%). Es de destacar que de los 50 pacientes estudiados, la mayor afección de la talla para la edad (score  $Z < 5.0$ ) se observó en dos niñas con alteración de la función tiroidea, una con hipotiroidismo primario y otra con hipotiroidismo subclínico; en ambas también se identificó falta de inicio de la pubertad, aún cuando sus edades eran de 12 años tres meses y 13 años cuatro meses, respectivamente (Cuadro 3).

### *Bocio como indicador de alteración de la función tiroidea*

En 13/50 pacientes (26%) se detectó bocio, todos del grupo en DP. De acuerdo con la presencia de alteraciones de la función tiroidea se encontró que 6/36

(16.6%) pacientes con función tiroidea normal tuvieron bocio; mientras que de los 14 pacientes con función alterada, siete (50%) lo presentaron. Desde el punto de vista estadístico, la diferencia en la proporción fue significativa ( $p = 0.02$ ). Sin embargo, el bocio como un indicador de alteraciones de la función tiroidea en los pacientes con IRC tuvo una sensibilidad y valor predictivo positivo del 53%; mientras que su ausencia tuvo una especificidad y valor predictivo negativo del 83 % (Cuadro 4). Por otro lado, si se considera al bocio útil solo para diagnosticar los casos de hipotiroidismo subclínico o primario, es decir, excluyendo al eutiroidismo enfermo en el cual no hay presencia de bocio, la sensibilidad aumenta a 63 % y la especificidad a 84 % (Cuadro 5).

Por último, conviene señalar que de los siete pacientes que tuvieron al mismo tiempo bocio y alteraciones de la función tiroidea, seis tenían hipotiroidismo subclínico y uno hipotiroidismo primario.

## DISCUSIÓN

La insuficiencia renal crónica es una enfermedad donde existe una pérdida progresiva de la función renal, y se caracteriza por un incremento sérico de los azoados y de otras toxinas, las cuales pueden producir alteraciones endócrinas y metabólicas. En general, algunos de los signos y síntomas de los pacientes con IRC se asemejan a los que presentan los pacientes con hipotiroidismo, tales como astenia, intolerancia al frío, pelo seco, somnolencia, retraso en el crecimiento, letargia e hipercolesterolemia. En la década de los ochentas, se publicaron los primeros estudios donde se corroboró que estas dos entidades estaban presentes al mismo tiempo. Hasta el momento los reportes son escasos, particularmente en el área pediátrica, pero coinciden en que la frecuencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes con IRC es mayor que la observada en los sujetos sin trastornos renales. La prevalencia estimada de hipotiroidismo primario adquirido en escolares y adolescentes es de 1 en 500 (0.2%) a 1 en 1,000 (0.1%)<sup>(15)</sup>, mientras que en este estudio fue de 4 % para el hipotiroidismo primario y de 18 % para el hipotiroidismo subclínico. Con la información de otros estudios, más la obtenida en el presente, parece ser que la frecuencia de estas alteraciones tanto en niños como en adultos es similar, ya que en los reportes anteriores de pacientes adultos con IRC la frecuencia varía de 5.4%<sup>(7)</sup> a 37.5%<sup>(4)</sup>; mientras que en los de niños es de 10%<sup>(10)</sup> a 11%<sup>(9)</sup>. Como este reporte representa la mayor serie de pacientes estudiados en edad pediátrica (50 pacientes), los resultados son más confiables y apoyan que la frecuencia de alteración tiroidea en pacientes con IRC es similar en niños y adultos. De los dos estudios previos en niños, en uno se incluyeron diez pacientes<sup>(10)</sup> y en el otro solo nueve<sup>(9)</sup>. En el estudio de

pacientes adultos de Xess y col. <sup>(5)</sup> se identificó que no había diferencias en los niveles de hormonas tiroideas, entre los sujetos en hemodiálisis y los controles. En el presente estudio este hallazgo fue similar ya que ninguno de los siete pacientes en hemodiálisis presentaron alteración de la función tiroidea; en las dos series previas de niños no se describe el tipo de tratamiento sustitutivo.

En este estudio se identificaron 14 (28 %) pacientes con afectación de la función tiroidea, detectándose tres tipos, que en orden de frecuencia fueron: hipotiroidismo subclínico, síndrome de eutiroido enfermo e hipotiroidismo primario. Estos resultados difieren con lo reportado en las series pediátricas consultadas, en las cuales la alteración más frecuente fue el síndrome de eutiroido enfermo <sup>(9,10)</sup>. Las diferencias en estos resultados pueden tener que ver con el tamaño de la muestra, la cual fue 5 veces mayor en el presente trabajo, lo que hace que los resultados tengan una mayor significancia estadística. Por otro lado también pueden deberse a diferencias en la ingesta de yodo, la edad de los pacientes, la presencia de enfermedad autoinmune subyacente u otros factores no bien establecidos. La alta frecuencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes con IRC hace ver la necesidad de establecer la evaluación sistemática de los niveles de hormonas tiroideas <sup>(16)</sup>. En este sentido, conviene aclarar que en todos los estudios dicha evaluación se ha llevado a cabo en forma transversal, por lo que la periodicidad o el mejor momento del escrutinio no están claramente definidos. En el presente estudio, ni el tiempo de evolución de la enfermedad o del tratamiento sustitutivo se asoció con la presencia de alteración tiroidea, de ahí que se sugiere que por lo menos una vez al año se lleve a cabo el escrutinio.

Asimismo y, ante lo limitado de la información disponible, sería conveniente realizar estudios longitudinales para conocer la incidencia de esta comorbilidad, así como los posibles factores asociados con su aparición.

Tomando en cuenta la importancia que tienen las hormonas tiroideas, tanto en el crecimiento como en el desarrollo de los caracteres sexuales <sup>(17)</sup>, en estudios futuros también deberá tomarse en cuenta su posible impacto en los niños con IRC, en los cuales frecuentemente estas dos condiciones se encuentran alteradas. En este estudio se analizó esta posibilidad pero no se encontró desde el punto de vista estadístico alguna asociación, lo cual quizá está relacionado porque en estos sujetos coexisten otros factores que retrasan el crecimiento y desarrollo, por el diseño del estudio, o bien, por el tamaño de muestra, ya que los pacientes con problemas tiroideos tuvieron mayor proporción de afectación en la talla para la edad (Cuadro 2), y en los dos casos más extremos también hubo retraso en el desarrollo puberal.

Por otro lado, como un objetivo secundario de este estudio se trató de documentar si el bocio pudiera ser un marcador clínico que permitiera orientar hacia la presencia de alteraciones tiroideas en niños con IRC. Los resultados mostraron que aunque hubo una mayor proporción de sujetos con bocio y alteraciones de la función tiroidea, no es un signo que ayude a identificar sujetos (sensibilidad) con dichas alteraciones. Sin embargo, la ausencia de bocio (especificidad) predice con mayor certeza a los sujetos sin alteraciones de la función tiroidea. Por otro lado, es importante comentar que si se considera al bocio como marcador únicamente de hipotiroidismo (excluyendo a los pacientes con síndrome de enfermo eutiroideo), ya sea subclínico o primario bien establecido, la sensibilidad y la especificidad aumentan. Un

aspecto que llamó la atención es la alta frecuencia de bocio; hubo 13 (26%) pacientes que lo presentaron, lo cual contrasta con los reportes de la población en edad escolar (de 2.8% a 6%).<sup>18-20</sup> La alta frecuencia de bocio en pacientes con IRC puede explicarse por una disminución en la depuración de yodo, lo cual eleva los niveles plasmáticos de yodo inorgánico e incrementa la reserva tiroidea, ocasionando una disminución de la captación de yodo por la glándula tiroidea. El aumento de yodo orgánico total puede bloquear parcialmente la síntesis de hormonas tiroideas (fenómeno de Wolff-Chaikoff)<sup>(21)</sup>.

La identificación de casos con alteraciones tiroideas no implica que se deban de tratar. El hipotiroidismo primario tiene la indicación precisa de tratamiento sustitutivo. Hasta el momento, el manejo del síndrome de eutiroidismo enfermo no ha probado modificar la evolución de estos pacientes; mientras que en los casos de hipotiroidismo subclínico, su persistencia o incremento en la severidad requiere considerar la instalación de tratamiento sustitutivo<sup>(14)</sup>. De ahí que es necesario mantener una vigilancia de estos últimos en función que se puede acompañar de distintos problemas, tales como dislipidemias, predisposición a hipoglucemia o alteraciones de la neuroconducción.

En conclusión, en niños con IRC en programa de diálisis es alta la frecuencia de alteraciones de la función tiroidea, por lo que es necesario incorporar dentro del manejo integral de estos niños el escrutinio intencionado de la función tiroidea, con la finalidad de iniciar tratamiento oportuno en los casos que lo ameriten y así mejorar su calidad de vida.

**Agradecimiento.** Se obtuvo apoyo económico por medio del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kohuat EC. Chronic renal failure. En: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB. *Oski's Pediatrics, Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins. 3<sup>rd</sup>. ed., 1999. pp 1568 – 72.
2. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Ped Rev* 2002; 23: 1 – 18.
3. Bennett JC. Thyroid disorders. En: Goldman: *Cecil Textbook of Medicine*, Goldman L, Bennett JC, Eds. Philadelphia, USA: W. B. Saunders Company, 2000, pp 575 – 6.
4. Rao MB, Bay WH, George JM, Hebert LA. Primary hypothyroidism in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1986; 25: 11 – 4.
5. Xess A, Gupta A, Kumar U, Sharma HP, Prasad KM. Evaluation of thyroid hormones in chronic renal failure. *Indian J Pathol Microbiol* 1999; 42: 129 – 33.
6. Diez JJ, Iglesias P, Selgas R. Pituitary dysfunction in uremic patients undergoing peritoneal diálisis: a cross sectional descriptive study. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 218 – 24.
7. Lin C, Chen TW, Ng YY, Chou YH, Yang WC. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 516 – 21.
8. Davis FB, Spector DA, Davis PJ, Hirsch BR, Walshe JJ, Yoshida K. Comparison of pituitary thyroid function in patients with endstage renal disease and in age and sex matched controls. *Kidney Int* 1982; 21: 362 – 4.
9. Pasqualini T, Zantleifer D, Balzaretto M, Granillo E, Fainstein DP, Ramirez J, Ruiz S, Gutman R, Ferraris J. Evidence of hypothalamic pituitary thyroid abnormalities in children with end stage renal disease. *J Pediatr* 1991; 118: 873 – 8.
10. Dusunsel R, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Kurtoglu S, Kiris A, Gunes T. Evidence of central hypothyroidism in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 262 – 8.

11. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109 – 26.
12. Thilly CH, Delange F, Santbury JB. Epidemiological surveys in endemic goiter and cretinism. En: Stanbury JB, Hetzel BS eds. *Endemic goiter and endemic cretinism*. New York: Wiley. 1980. pp 157 – 79.
13. Dallas JS, Thomas PF. Thyromegaly. En: *Pediatric endocrinology*, Lifshitz F Ed. New York, USA: Marcel Dekker Inc, 1996, pp. 383.
14. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH y col. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228 – 38.
15. Donohoue P. Thyroid gland. En: *Oski's Pediatrics*. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB Eds. Philadelphia, USA: Lippincot Williams & Wilkins, 1999, 1808.
16. Del Río-Camacho G, Tapia-Ceballos L, Picazo-Angelin B, Ruiz-Moreno JA, Hortas-Nieto ML, Romero-González J. Renal failure and acquired hypothyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 290 – 292.
17. Greenspan FS. Glándula tiroides. En: *Endocrinología Básica y Clínica*, Greenspan FS, Strewler GJ, Eds. México, D.F.: Manual Moderno, 1998, pp 250-1.
18. Jaksic J, Dumic M, Filipovic B, Ille J, Cvijetic M, Gjuric G. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. *Arch Dis Child* 1994; 70: 103- 6.
19. Trowbridge FL, Matovinovic J, McLaren GD, Nichamer MZ. Iodine and goiter in children. *Pediatrics* 1975; 56: 82 – 90.
20. Vella V. Goiter decline in Italy and contribution of the silent and active prophylaxis. *Br J Nutr* 2005; 94: 818 – 24.
21. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174: 555 – 64.

22. Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. En: Werner & Ingbar's The Thyroid, Braverman LE, Utiger RD, Eds. Philadelphia, USA: Lippincot Williams & Willkins, 2000, pp 281-292.
23. Ibay AD, Bascelli LM, Nashelsky J. Management of subclinical hypothyroidism, Am Fam Physician 2005; 71:1763-4.
24. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-38.
25. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002;8:457-69.

**Cuadro 1.** Descripción general de los pacientes estudiados.

	<b>TODOS</b> (N = 50)	<b>DÍÁLISIS</b> <b>PERITONEAL</b> (N = 43)	<b>HEMODIÁLISIS</b> (N = 7)
Sexo (%)			
Masculino	25 (50)	22 (51)	3 (43)
Femenino	25 (50)	21 (49)	4 (57)
Edad ( <i>años</i> )*	13.2 (4.9 – 16.8)	13 (5 – 16)	11.6 (5 – 15)
Edad al diagnóstico ( <i>años</i> )	10 (0.1 – 16)	11 (0.5 – 16)	7 (0.1 – 14)
Peso* ( <i>kg.</i> )	31.9 (12 – 77)	32 (13.4 – 77)	26.5 (12 – 52.5)
Talla* ( <i>cm.</i> )	137(92 – 172)	137 (94 – 1.72)	125 (92.5 – 163.7)
Causa de Insuficiencia renal (%)			
Agenesia o hipoplasia renal	11 (22)	10 (23)	1 (14)
Glomerulonefritis crónica	10 (20)	8 (19)	2 (28)
Reflujo vesicoureteral	7 (14)	5 (12)	2 (28)
Nefritis hereditaria	6 (12)	6 (14)	0
Riñones poliquísticos	5 (10)	4 (9)	1 (14)
Glomerulopatía no especif.	4 (8)	4 (9)	0
Síndrome urémico-hemolítico	1 (2)	1 (2)	0
Desconocida	6 (12)	5 (12)	1 (14)
Tiempo de evolución de tratamiento sustitutivo ( <i>años</i> )	2.9 (0.4 – 12.7)	1.8 (0.4 – 12.7)	4.9 (0.5 – 5.8)
Bocio (%)	13 (26)	12 (28)	1 (14)
Alteración tiroidea (%)	14 (28)	14 (32)	0

Mediana; entre paréntesis: valores mínimo y máximo.

**Cuadro 2.** Frecuencia y tipo de alteraciones de la función tiroidea en niños con Insuficiencia Renal Crónica.

<b>EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Normal	36	72
Síndrome de eutiroideo enfermo	3	6
Hipotiroidismo subclínico	9	18
Hipotiroidismo primario	2	4
<i>Total de alteraciones en la función tiroidea</i>	14	28
<b>Total</b>	50	100

**Cuadro 3.** Comparación de algunas características de los pacientes con y sin alteraciones de la función tiroidea.

	<b>ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA (N = 14)</b>	<b>FUNCIÓN TIROIDEA NORMAL (N = 36)</b>	<b>P</b>
Masculino (%)	5 (36)	20 (56)	0.1
Femenino (%)	9 (64)	16 (44)	
Edad (años) *	13.5 (6.6 – 16.8)	13.2 (4.9 – 16.4)	0.6
Tiempo de evolución (años)	1.7 (0.8 – 12.7)	2.1 (0.4 – 11.4)	0.8
Score Z talla/edad < 2.0 (%)	9 (64)	24 (67)	0.5
Score Z talla/edad < 3.0 (%)	8 (57)	12 (33)	0.1
Score Z talla/edad < 4.0 (%)	5 (36)	5 (14)	0.1
Score Z talla/edad < 5.0 (%)	3 (21)	1 (3)	0.06
Estadio Tanner I (%) **	2 (18)	6 (23)	0.2
Bocio (%)	7 (50)	6 (17)	0.02

\* Mediana; paréntesis: valores mínimo y máximo.

\*\* Mayores de 12 años: n1 = 11; n2 = 26.

**Cuadro 4.** Evaluación del bocio como indicador de alteraciones de la función tiroidea.

	FUNCIÓN TIROIDEA NORMAL	FUNCIÓN TIROIDEA ANORMAL*	TOTAL
Con bocio	7	6	13
Sin bocio	6	31	37
Total	13	37	50

\*Incluye a los pacientes con Síndrome de Eutiroideo Enfermo, Hipotiroidismo Subclínico e Hipotiroidismo Primario.

Sensibilidad: 53 %. Especificidad: 83 %.

**Cuadro 5.** Evaluación del bocio como indicador de hipotiroidismo.

	HIPOTIROIDISMO*	SIN HIPOTIROIDISMO <sup>+</sup>	TOTAL
Con bocio	7	6	13
Sin bocio	4	33	37
Total	11	39	50

\*Incluye a los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico e Hipotiroidismo Primario.

<sup>+</sup>Incluye a los pacientes con Síndrome de eutiroideo enfermo y función tiroidea normal.

Sensibilidad: 63 %. Especificidad: 84 %.