



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL “DR. GONZALO CASTAÑEDA ESCOBAR”
SERVICIO MEDICINA INTERNA

**PREVALENCIA DE TRASTORNOS TIROIDEOS EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. FRAUSTO RUIZ ANA FABIOLA

A S E S O R :

DRA. MIREYA RODRIGUEZ MARTINEZ

CLAVE DE TESIS: 333.2010



México, D.F.

Agosto 2010



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.

Dr. Ubaldo Herrera Ortega
Director
Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”

Dr. Heriberto Cueto Cárdenas
Subdirector médico
Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”

Dr. Carlos Jiménez Arias
Coordinador de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”

Dr. Ricardo E. Aguilar Vargas
Coordinador del Servicio de Medicina Interna
Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”

Dra. C. Mireya Rodríguez Martínez
Profesora Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”
Asesor de Tesis

**DEDICADO A HERIBERTO, CRISTINA, DIANA,
JULIO, JOSE DEL CARMEN E ISABEL
POR CREER EN MÍ.**

CONTENIDO

	Páginas
RESUMEN	6
INTRUDUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
NEFROPATÍA CRÓNICA	8
Definición y estadificación	8
Factores de riesgo	9
Epidemiología	10
Fisiopatología	10
ALTERACIONES ORGÁNICAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	12
ALTERACIONES TIROIDEAS	12
Función tiroidea normal	12
Regulación del eje tiroideo	13
Síntesis, metabolismo y acción de la hormonas tiroideas	13
Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas	15
Función Tiroidea en la Insuficiencia renal crónica	16
Metabolismo de las Hormonas Tiroideas	16
Disfunción hipotálamo-hipófisis	18
Efectos de la hemodiálisis sobre la función tiroidea	18
Efectos de la diálisis sobre la función tiroidea	19
Manifestaciones clínicas	19

TRASTORNOS TIROIDEOS	21
Hipotiroidismo	21
Epidemiología	21
Diagnóstico	21
Hipertiroidismo	22
Epidemiología	22
Diagnóstico	23
Síndrome del Eutiroideo Enfermo	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
Hipótesis nula	25
Hipótesis alterna	25
OBJETIVOS	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
JUSTIFICACIÓN	27
METODOLOGÍA	28
Tipo de Investigación	28
Grupo de estudio	28
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	29
IMPLICACIONES ÉTICAS	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	37
REFERENCIAS	38

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las hormonas tiroideas son esenciales ya que desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto. Dos terceras partes del catabolismo de las hormonas se lleva a cabo en el riñón.¹ Por lo que la enfermedad renal, a su vez, provoca cambios significativos en la función tiroidea.

OBJETIVO: Establecer la frecuencia y el tipo de alteraciones tiroideas en pacientes adultos con insuficiencia renal terminal bajo tratamiento sustitutivo, ya sea a base de diálisis peritoneal o hemodiálisis, pertenecientes al servicio de Nefrología o Diálisis del Hospital General de Toluca y Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar” del ISSSTE, en el periodo de Abril, Mayo y Junio del 2010. **MÉTODO:** Se trata de un estudio transversal, analítico y prospectivo, se incluye una total e 33 pacientes mayores de 18 años. A todos los pacientes se les evaluó la función tiroidea por medio de la concentración sérica de tirotropina (TSH), tiroxina total y libre (T4T y T4L) y triyodotironina total y libre (T3T y T3L). **RESULTADOS:** Se incluyeron 22(62%) mujeres con una edad entre 28 y 74 años, y 11 (33%) hombres con una edad entre 28 y 72 años. Del total 14 (42%) presentan alguna alteración tiroidea, 7 (21%) Sx. del Eutiroideo Enfermo, 4 (12%) Hipotiroidismo Clínico y 3 (9%) Hipotiroidismo Subclínico. **CONCLUSIÓN:** Se comprobó que la prevalencia de hipotiroidismo clínico es mayor a la de población en general, por lo que se puede justificar la realización sistemática de pruebas de función tiroidea con la finalidad de identificar este padecimiento e iniciar tratamiento oportuno, ya que esto puede influir sobre el resto de las comorbilidades.

Palabras claves: *Insuficiencia renal crónica terminal, alteración tiroidea, Hipotiroidismo, Hipotiroidismo Subclínico, Síndrome del Eutiroideo Enfermo (SEE).*

¹ Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. Pediatrics 2003; 111: 1416 – 21.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas son esenciales ya que desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto. Dos terceras partes del catabolismo de las hormonas se lleva a cabo en el riñón.² La enfermedad renal, a su vez, provoca cambios significativos en la función tiroidea. En la insuficiencia 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.³

La lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica se acompaña de efectos notables sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La secreción de la hormona estimulante de la toroides (TSH) está alterada en la uremia. En diferentes estudios se ha demostrado que existen alteraciones en la función tiroidea en pacientes con IRC, entre las que se encuentran: 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 tiroides.⁴⁻⁵

Como entidad clínica, el Síndrome del Enfermo Eutiroides (SEE) es la alteración más frecuente, seguido del hipotiroidismo subclínico.⁶ El SEE se presenta en sujetos sin enfermedad tiroidea y su patrón bioquímico más frecuente se caracteriza por disminución de niveles de triyodotironina total (T3T) y ocasionalmente de tiroxina libre (T4L), así como por un incremento en los niveles de T3 inversa, mientras que la hormona estimulante de la tiroides (TSH) permanece normal. En el hipotiroidismo subclínico existe incremento de los niveles de TSH, pero T3T y T4L se mantienen en límites normales.⁷

Debido a la similitud de signos y síntomas, en ocasiones es difícil diferenciar a sujetos con IRC que al mismo tiempo cursan con hipotiroidismo⁸, por lo que se han realizado estudios para identificar la frecuencia de estas alteraciones.

2 Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416 – 21.

3 Lim VS et al: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S80 – 84.

4 Hebert LA et al, Primary hypothyroidism in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1986; 25: 11–4.

5 Prasad KM et al, Evaluation of thyroid hormones in chronic renal failure. *Indian J Pathol Microbiol* 1999; 42: 129 – 33.

6 Diez JJ, et al, Pituitary dysfunction in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 218 – 24.

7 Lin C, et al, Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 516 – 21.

8 Steiger MJ, Watson AR, Morgan AG. Hypothyroidism and renal impairment. *J R Soc Med* 1991; 84: 688 – 9.

MARCO TEÓRICO

NEFROPATÍA CRÓNICA

DEFINICIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Las nefropatías crónicas (NC) son enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan del deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular (TFG). El término *insuficiencia renal crónica* (IRC) denota el proceso de disminución irreversible, en el número de nefronas y típicamente corresponde a los estadios 3 al 5 de la NC. El término *insuficiencia renal crónica terminal* o *nefropatía terminal* (NT) representa una etapa de la NC en la que la acumulación de toxinas, líquido y electrolitos que los riñones excretan normalmente origina el *síndrome urémico*.

Para estadificar la NC es necesario cuantificar la filtración glomerular para lo cual existen múltiples ecuaciones, a continuación se incluyen dos ecuaciones que suelen utilizarse para estimarla, estas incorporan la concentración de creatinina plasmática, edad, sexo y origen étnico.

1. Ecuación incluida en el estudio Modificación de la Dieta en Nefropatías^a
GFR estimada (ml/min por 1.73 m²) = $1.86 \times (P_{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$
Multiplicar por 0.742 en mujeres
Multiplicar por 1.21 en el caso de afroestadounidenses
2. Ecuación de Cockcroft-Gault
Depuración estimada de creatinina (ml/min)
= $\frac{(140 - \text{edad} \times \text{peso corporal en kg})}{72 \times P_{Cr} \text{ (mg/100 ml)}}$
Multiplicar por 0.85 en el caso de mujeres

^a Se puede contar con la ecuación en calculadoras de mano y en forma tabular.
Con autorización de AS Levey et al: Am J Kidney Dis 39(Suppl 1):S1, 2002.

La disminución anual media de la filtración glomerular con el paso del tiempo, que parte de una cifra máxima (en promedio 120 ml/min por 1.73 m²) y que se observa en el tercer decenio de la vida, es de 1 ml/min por año por 1.73 m² aproximadamente, y

alcanza una media de 70 ml/min por 1.73 m² a los 70 años. La filtración media es menor en mujeres que en varones.⁹

Actualmente existe una clasificación (Cuadro 1) aceptada en base a las directrices de la *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), en la que se definen los estadios de la nefropatía crónica en base a la filtración glomerular estimada.

CUADRO 1. CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA¹⁰

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FILTRACIÓN GLOMERULAR EN ml/min por 1.73 m ²
	Con factores de riesgo*	>90
1	Con daño renal demostrado**	≥ 90
2	Leve deterioro de la TFG	60 – 89
3	Moderado deterioro de la TFG	30 – 59
4	Severo deterioro de la TFG	15 – 29
5	Falla renal	< 15

*Ver texto factores de riesgo

** Proteinuria persistente, sedimento urinario anormal, anomalías en la biometría hemática y química de la orina, estudios imagenológico anormales.

FACTORES DE RIESGO

Es importante identificar los factores que agravan el riesgo de la Nefropatía Crónica, incluso en sujetos con filtración glomerular normal. Los factores de riesgo son:¹¹

- Edad
- Genero (masculino)
- Raza (Africanos, Hispanos y Americanos nativos)
- Hipertensión
- Diabetes Mellitus
- Obesidad
- Síndrome metabólico
- Proteinuria
- Antecedentes familiares de enfermedades renales
- Enfermedades autoinmunes

⁹ Anthony S. Fauci, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, 17 ed, 2008: Chapter 274. Chronic Kidney Disease

¹⁰ Levey AS et al, National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39(Suppl 1):S1, 2002

¹¹ Brenner: *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Copyright © 2007 Saunders, An Imprint of Elsevier: CHAPTER 22 - Approach to the Patient with Kidney Disease

Tabaquismo
Aterosclerosis
Dislipidemia
Exposición a nefrotóxicos (analgésicos, metales pesados)
Anormalidades del sedimento urinario o de la estructura de las vías urinarias
Infección de vías urinarias recurrentes

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que aproximadamente 20 millones de estadounidenses tienen NC.¹² Tanto la prevalencia y la incidencia de insuficiencia renal crónica van en aumento. Las causas más comunes de enfermedad renal terminal son la diabetes mellitus, hipertensión, la glomerulonefritis y la enfermedad renal quística, que en conjunto representan el 90% de todos los casos de NC.

Por otra parte, de acuerdo con las cifras reportadas por la Fundación Mexicana del Riñón existen actualmente en México 8.3 millones de personas con Insuficiencia Renal Leve, 129 mil personas con IRC y 37,642 personas con tratamiento continuo de diálisis. En otros países el promedio de enfermos renales oficialmente censados son el 0.1% de la población total.¹³

Así mismo, el Centro Nacional de Trasplantes estimó que se deberían realizar 5,000 trasplantes anuales y reportó que en el año 2005 se realizaron un total de 2001, de los cuales el 28.6% (573) fueron provenientes de donadores cadavéricos. El género masculino es el más afectado con un porcentaje de 55%, afectando más al grupo de edad de 45 a 65 años; la modalidad de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) es el tratamiento de reemplazo más común.

FISIOPATOLOGIA

La fisiología de la IRC se puede resumir de forma general en dos conjuntos de mecanismos lesivos:

1. Mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal, como complejos inmunitarios y mediadores de inflamación como en algunas glomerulonefritis o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales, y

12 Coresh J, Astor BC, Greene T, et al: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12

13 Fundación Mexicana del Riñón. México, Disponible en: www.fundenrenal.org.mx. Dato tomado en Junio del 2010

2. Un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes. Las respuestas a la disminución al número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. Al final la hipertrofia y la hiperfiltración, adaptaciones a corto plazo, terminan por ser mecanismos de “inadaptación” por que el incremento de la presión y del flujo predisponen a la esclerosis y desaparición de las nefronas restantes.¹⁴

14 Anthony S. Fauci, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, 17 ed, 2008: Chapter 274. Chronic Kidney Disease

ALTERACIONES ORGÁNICAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El síndrome urémico y las manifestaciones clínicas que surgen en la disfunción renal avanzada, abarcan algo más que la insuficiencia excretora renal. También hay deficiencia de diversas funciones metabólicas y endocrinas que normalmente realizan estos órganos, culminando en anemia, malnutrición y metabolismo anormal de carbohidratos, grasas y proteínas. Además, con la insuficiencia renal cambian las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas como PTH (paratohormona), insulina, glucagón, hormonas sexuales y prolactina como consecuencia de la falta de excreción, menor degradación o regulación anormal. Por último la disfunción renal progresiva se acompaña de empeoramiento de la inflamación sistémica. Se detectan mayores concentraciones de proteína C reactiva y de otros reactantes de fase aguda, mientras que con la deficiencia renal progresiva disminuye las concentraciones de los llamados reactivos negativos de fase aguda como la albúmina y la fetuína. Así, la deficiencia renal es importante en el síndrome de malnutrición-inflamación-ateroesclerosis/calcificación, que contribuyen a su vez a la aceleración de las vasculopatías y otras enfermedades coexistentes provenientes de la nefropatía avanzada.

ALTERACIONES TIROIDEAS

FUNCIÓN TIROIDEA NORMAL¹⁵

La glándula tiroides produce dos hormonas, tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃). Estas hormonas desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto.

La glándula tiroides madura contiene numerosas células foliculares tiroideas que rodean una sustancia coloidal secretada que contiene grandes cantidades de tiroglobulina (Tg), el precursor proteínico de las hormonas tiroideas. El aumento en la demanda de hormona tiroidea, habitualmente señalada por la unión de la hormona

¹⁵ *Ibid*, Chapter 335. Disorders of the Thyroid Gland

estimulante del tiroides o tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares, provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular; ésta se somete a un proceso de proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo.

Regulación del eje tiroideo

La TSH, secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas. El alcance y la naturaleza de la modificación de los hidratos de carbono están regulados por la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) e influyen en la actividad biológica de la hormona.

El eje tiroideo es un circuito de retroalimentación endocrino. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH. El "punto de ajuste" en este eje es el establecido por la TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. La secreción máxima de TSH ocurre aproximadamente 15 min después de la administración de TRH exógena. La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estos agentes se administran en dosis farmacológicas. Los niveles reducidos de hormona tiroidea aumentan la producción basal de TSH y potencian la estimulación de TSH mediada por TRH. Los niveles elevados de hormonas tiroideas suprimen de forma rápida y directa la TSH e inhiben la estimulación de la TSH mediada por TRH, lo que indica que las hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH. La TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte debido a que la TSH tiene una vida media plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las determinaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar el nivel circulante de esta hormona. La TSH se determina utilizando análisis radioinmunométricos de gran sensibilidad y especificidad. Estos análisis permiten diferenciar entre los valores de la TSH normal y la TSH suprimida, por lo que esta hormona puede utilizarse para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (TSH baja) e hipotiroidismo (TSH alta).

Síntesis, metabolismo y acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas derivan de la Tg, una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la Tg es secretada a la luz del folículo tiroideo, se produce la yodación de residuos específicos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan mediante un enlace

éter. La recaptación de la Tg al interior de la célula del folículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T4 y triyodotironina.

Metabolismo y transporte del yodo

La captación de yoduro es un primer paso en la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina y el que permanece libre se elimina por la orina. El mecanismo de transporte del yoduro está sometido a una estrecha regulación, que permite adaptarse a las variaciones del aporte dietético.

El déficit de yodo prevalece en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, la zona central de América del Sur y la zona norte de Asia. En áreas de déficit relativo de yodo hay un aumento de la prevalencia de bocio y, si la escasez es intensa, de hipotiroidismo y cretinismo. La ingestión excesiva de yodo por el consumo de suplementos o de alimentos ricos en este elemento (p. ej., marisco, queipo) se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias. La ingestión diaria media recomendada es de 150 g/día para los adultos, 90 a 120 g/día para los niños y 200 g/día para las mujeres embarazadas. La concentración urinaria de yodo es >10 g/100 ml en poblaciones con aporte normal de ese ion.

Organificación, acoplamiento, almacenamiento y liberación

Una vez que el yoduro penetra en la tiroides, éste es atrapado y transportado a la membrana apical de las células foliculares, donde se oxida en una reacción de organificación en la que participan la TPO y el peróxido de hidrógeno. El átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la Tg, una proteína dimérica de gran peso molecular (660 kDa) compuesta de 2 769 aminoácidos.

Las yodotirosinas de la Tg se acoplan mediante un enlace éter en una reacción que también está catalizada por la TPO. En esta reacción pueden formarse tanto T4 como T3, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T4 y T3. Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (*monoiodotyrosine*, MIT; *diiodotyrosine*, DIT) no acopladas se desyodan por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla el yoduro que no se utilizó en la síntesis de las hormonas tiroideas.

Otros factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas

Aunque la TSH es el regulador hormonal dominante del crecimiento y la función de la glándula tiroides, también influyen en la síntesis de hormonas tiroideas diversos factores del crecimiento, casi todos producidos dentro de esta glándula.

Entre ellos se encuentran el factor I de crecimiento similar a la insulina (*insulinlike growth factor I*, IGF-I), factor del crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF- β), endotelinas y varias citocinas. No se han podido aclarar del todo las funciones cuantitativas de estos factores, pero tienen importancia en estados patológicos específicos. En la acromegalia, por ejemplo, el incremento en las concentraciones de la hormona del crecimiento y del IGF-I se acompaña de bocio y predisposición al bocio multilocular. Ciertas citocinas e interleucinas (IL) que se producen en algunas enfermedades tiroideas autoinmunitarias inducen crecimiento tiroideo, en tanto que otras provocan apoptosis. El exceso de yoduro inhibe de manera transitoria la organificación del yoduro tiroideo, fenómeno conocido como *efecto de Wolff Chaikoff*. En los individuos con tiroides normal, la glándula escapa de este efecto inhibitor y readopta la organificación del yodo; sin embargo, en las personas con enfermedades tiroideas autoinmunitarias subyacentes, la acción supresora de la concentración elevada de yoduro puede persistir.

Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas

Proteínas séricas de unión

La glándula tiroides secreta al menos 20 veces más T₄ que T₃. Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding globulin*, TBG), la transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina de unión a la tiroxina [*thyroxinebinding prealbumin*, TBPA]) y la albúmina. Las funciones de las proteínas séricas de unión consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal. La concentración de TBG es relativamente baja (1 a 2 mg/100 ml), pero debido a su elevada afinidad por las hormonas tiroideas (T₄ > T₃), transporta aproximadamente 80% de las hormonas unidas. La albúmina tiene una afinidad más o menos baja por las hormonas tiroideas, pero una elevada concentración plasmática (cerca de 3.5 g/100 ml), une hasta 10% de la T₄ y 30% de la T₃. La TTR también transporta cerca de 10% de T₄, pero poca T₃.

Debido a que la T₃ presenta una unión ligeramente menor que la T₄, la cantidad de T₃ libre es mayor que la de T₄ libre, aunque haya menos T₃ total en la circulación. Sólo la hormona libre está biológicamente disponible para los tejidos.

Desyodinasas

Puede considerarse a la T₄ como la precursora de la T₃, hormona de mayor potencia. La T₄ se convierte en T₃ por acción de las enzimas desyodinasas. La desyodinasa tipo I, que se localiza principalmente en la glándula tiroides, el hígado y el riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T₄. La desyodinasa tipo II tiene mayor afinidad por la T₄ y se encuentra por lo general en la hipófisis, el encéfalo, la grasa y la glándula tiroides. La presencia de desyodinasa tipo II permite regular localmente las concentraciones de T₃, una propiedad importante en el contexto de la reposición de

levotiroxina (T4). La desyodinasas tipo II también está regulada por la hormona tiroidea: el hipotiroidismo induce a la enzima, lo que provoca un aumento de la conversión de T4 en T3 en tejidos como el encéfalo y la hipófisis. La conversión de T4 en T3 puede deteriorarse por efecto del ayuno, una enfermedad generalizada o un traumatismo agudo, la administración de agentes de contraste por vía oral y diversos fármacos (ej., propiltio-uracilo, propranolol, amiodarona y glucocorticoides). La desyodinasas tipo III inactiva la T4 y la T3 y es la fuente más importante de T3 inversa (reverse T3, rT3). Los hemangiomas masivos que expresan desyodinasas tipo III son una causa rara de hipotiroidismo en lactantes.

FUNCIÓN TIROIDEA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El riñón desempeña un papel importante en el metabolismo, la degradación y excreción de varias hormonas tiroideas. No es de extrañar por tanto que el deterioro de la función renal conduzca a una perturbación de la fisiología tiroidea. Todos los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides pueden estar implicados, incluidas las alteraciones en la producción hormonal, distribución y excreción. Como resultado, las anomalías en las pruebas de función tiroidea son frecuentes en la uremia (Cuadro 2). Sin embargo, la coincidencia en la sintomatología entre el síndrome urémico y el hipotiroidismo requiere una interpretación cautelosa de estas pruebas. Sin embargo, es posible que el paciente urémico requiera de una evaluación minuciosa del estado físico y el análisis de las pruebas tiroideas para un diagnóstico preciso de la alteración tiroidea.

Cuadro 2. Alteraciones tiroideas en la Insuficiencia Renal Crónica

↓ T3, rT3 normal, T4 baja o normal

TSH normal, se eleva adecuadamente en el hipotiroidismo

Ligera ↑ incidencia de bocio

TSH, hormona estimulante de tiroides.

Metabolismo de las hormonas tiroideas

El riñón normalmente contribuye a la excreción de yodo, principalmente por filtración glomerular. Por lo tanto, la excreción de yodo está disminuida en la insuficiencia renal avanzada, lo que lleva de forma secuencial a una elevación de la concentración plasmática de yodo inorgánico y un incremento inicial en la captación de yoduro por la tiroides. El consiguiente incremento de yodo intratiroideo da como resultado una reducción en la captación de yodo radiactivo por la tiroides en pacientes urémicos.¹⁶ El

16 Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF, et al: Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1973; 79:500

aumento del total de yodo inorgánico en el cuerpo puede potencialmente bloquear la producción de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Tal cambio puede explicar el ligero aumento en la frecuencia de bocio e hipotiroidismo en pacientes con insuficiencia renal crónica.¹⁷⁻¹⁸

La mayoría de los pacientes en la etapa final de la enfermedad renal presentan una disminución de los niveles plasmáticos de triyodotironina libre (T₃L), que se refleja en una disminución en la conversión de T₄ (tiroxina) y T₃ en la periferia.¹⁹⁻²⁰ Esta anomalía no está asociada con la conversión de T₄ a T₃ inversa metabólicamente inactiva (rT₃), ya que los niveles plasmáticos de rT₃ son típicamente normal. Este hallazgo diferencia al paciente urémico del paciente con enfermedades crónicas.²¹ En el último paso, la conversión de T₄ a T₃ se redujeron de forma similar, sin embargo, la generación de rT₃ desde T₄ se ha mejorado. La reducción de la unión a proteínas puede contribuir a los bajos niveles de T₃ total. Las hormonas tiroideas circulantes están normalmente unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) y, en menor medida, a la prealbúmina y albúmina. A pesar de que los niveles circulantes de TBG y albúmina suelen ser normales en la uremia (en ausencia del síndrome nefrótico), la retención de sustancias en la insuficiencia renal puede inhibir la unión de la hormona a estas proteínas. Por ejemplo, la urea, creatinina, índoles y fenoles inhiben la unión a proteínas de la T₄. Esta inhibición puede explicar por qué algunos pacientes con insuficiencia renal crónica presentan niveles séricos bajos de T₄. Otro posible factor que contribuye es que los inhibidores de unión pueden inhibir la unión de T₄ a las matrices en fase sólida como la resina y el carbón activado utilizados en la medición de los niveles de T₄.²² Los ácidos grasos libres y la heparina también interfieren con la unión de T₄ con TBG, por lo que, el uso rutinario de heparina para prevenir la coagulación en los catéteres de diálisis puede explicar la elevación transitoria de los niveles de T₄ en el plasma que ocurren comúnmente durante la hemodiálisis.

Los bajos niveles de T₃ también se han relacionado con el síndrome de desnutrición-inflamación, que se presenta con frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica y se asocia con aumento de los niveles de citocinas. En un informe reciente, se encontró una fuerte relación inversa entre los niveles de T₃ libre, interleucina-6 y proteína C reactiva.²³ Una disminución en el grado de inflamación sistémica ocurre durante el tratamiento exitoso de una infección que a su vez produce un aumento de los niveles de T₃. La administración de citrato de Sodio para corregir el bajo nivel de acidosis metabólica que se presenta frecuentemente en pacientes sometidos a diálisis,

17 Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, et al: Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community. *Artificial Organs* 2005; 29:329-332.

18 Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY: Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67:1047

19 Kaptein EM: Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17:45.

20 Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3:164

21 *Ibid.*

22 Hochstetler L, Flanigan M, Lim V: Abnormal endocrine testing in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1754.

23 Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, et al: Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2789.

también conduce a un aumento en los niveles de T₃.²⁴ Este efecto beneficioso se produce sin un cambio mensurable en los niveles de citocinas.

Disfunción hipotálamo-hipófisis

La concentración plasmática de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) suele ser normal en la insuficiencia renal crónica.²⁵ Sin embargo, la respuesta de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es a menudo retrasada, con una prolongación del tiempo para volver a niveles basales.²⁶ La reducción en el aclaramiento renal puede contribuir al retraso en la recuperación debido a que la TSH y TRH son normalmente excretadas por el riñón. Sin embargo, la respuesta de la hormona también sugiere trastornos de la función a nivel hipotalámico-hipofisario que puede ser inducido por toxinas urémicas. En comparación con los normales, los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un ligero aumento en los niveles de TSH durante la tarde²⁷ y la secreción pulsátil de TSH normalmente es menor en amplitud.²⁸ A pesar de estas perturbaciones, la liberación de TSH responde apropiadamente a los cambios del nivel circulante de las hormonas tiroideas. La T₃ exógena reduce los niveles de TSH y puede suprimir completamente la respuesta secretora de la TRH exógena. Por otra parte, la producción de TSH se incrementa apropiadamente en respuesta a la ablación de la tiroides. La última respuesta es clínicamente importante porque los niveles de TSH debería aumentar (como en los normales) cuando un paciente urémico desarrolla hipotiroidismo.

Efectos de la hemodiálisis sobre la función tiroidea.

Aunque la mayoría de los pacientes en hemodiálisis son eutiroideos, esta se asocia con alteraciones en las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas, por lo general hay una reducción de las concentraciones séricas de Triyodotironina libre y total, (T₃T y T₃L). Esta reducción se asocia con acidosis sistémica, el tiempo en diálisis, y algunos marcadores de daño endotelial e inflamación.²⁹ Los bajos niveles de hormonas tiroideas puede ser una adaptación de protección para la conservación de nitrógeno, un inapropiado suplemento de estas hormonas puede resultar en una pérdida excesiva de nitrógeno proteico en estos pacientes. La hemodiálisis influye en el transporte celular de hormonas tiroideas. Este efecto podría actuar como un mecanismo de compensación para neutralizar la disfunción tiroidea y mantener un estado

24 Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R: Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1190.

25 Kaptein EM: Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17:45

26 Duntas L, Wolf CF, Keck FS, et al: Thyrotropin-releasing hormone: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1992; 38:214.

27 Pasqualini T, Zantleifer D, Balzaretto M, et al: Evidence of hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease. *J Pediatr* 1991; 118:873

28 Wheatley T, Clark PM, Clark JD, et al: Abnormalities of thyrotropin (TSH) evening rise and pulsatile release in hemodialysis patients: Evidence of hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:39.

29 Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K & Mysliwiec M. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *Journal of Renal Nutrition* 2007 17 30–37.

eutiroideo.³⁰ Además se ha detectado que hasta el 20 % de los pacientes urémicos cursar con Síndrome del Eutiroideo Enfermo.

Efectos de la diálisis peritoneal sobre la función tiroidea

La alteración tiroidea más común en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal es el hipotiroidismo subclínico (27,5%).³¹ Esta entidad podría estar implicada en la disfunción cardíaca de pacientes con diálisis peritoneal, debido a que estos pacientes muestran fracciones de eyección bajas y acortamiento del endocardio en relación a los niveles de TSH. Otras alteraciones comunes en las pruebas de función tiroidea es el síndrome de T₃ baja (16%).³² La alta pérdida de proteínas inducida por este tipo de tratamiento podría estar relacionada con una mayor incidencia de disfunción de la tiroides.³³ Sin embargo, las concentraciones de TBG permanecen dentro de lo normal en estos pacientes con hipotiroidismo.

Manifestaciones clínicas

La importancia entre la insuficiencia renal crónica y el hipotiroidismo no es solo clínica. Además de la disminución de los niveles plasmáticos de T₃ total y libre, hay una serie de síntomas que son comunes a ambas condiciones, incluyendo la intolerancia al frío, la apariencia edematizada, la piel seca, letargo, fatiga y constipación. El tamaño de la glándula tiroides es a menudo mayor en pacientes con enfermedad renal crónica.^{34,35} Además, la frecuencia de bocio se incrementa en la etapa final de la enfermedad renal.³⁶ Estos pacientes también tienen un ligero aumento en la frecuencia de presentar nódulos tiroideos y cáncer de tiroides.³⁷ La causa por la que ocurre esto no se sabe. A pesar de estos resultados, la mayoría de pacientes urémicos se consideran eutiroideo como lo demuestran los niveles normales de TSH, la tasa metabólica basal y el tiempo de los reflejos tendinosos profundos.³⁸ El hipotiroidismo puede ocurrir en

30 Rodrigues MC, Santos GM, da Silva CA, Baxter JD, Webb P, Lomri N, Neves FA, Ribeiro RC & Simeoni LA. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Renal Failure* 2004 26 461–466.

31 Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW & Han SH. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *American Journal of Nephrology* 2008 28 908–913.

32 Diez JJ, et al. Pituitary dysfunction in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 218 – 24.

33 Robey C, Shreedhar K & Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *American Journal of Kidney Diseases* 1989 13 99–103.

34 Ramirez G. Abnormalities in the hypothalamic-hypophyseal axes in patients with chronic renal failure. *Semin Dial* 1994; 7:138.

35 Malyszko J, Malyszko J, Wolczynski S, Mysliwiec M: Adiponectin, leptin, and thyroid hormones in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy: Are they related. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:145-152

36 Castellano M, Turconi A, Chaler E, et al: Thyroid function and serum thyroid binding proteins in prepubertal and pubertal children with chronic renal insufficiency receiving conservative treatment, undergoing hemodialysis, or receiving care after renal transplantation. *J Pediatr* 1996; 128:784

37 Lin CC, Chen TW, Ng YY, et al: Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18:516.

38 Medri G, Carella C, et al: Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: Evidence for an uncontrolled alpha-subunit release. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:169

pacientes con enfermedad renal, con una frecuencia que puede ser ligeramente mayor que en la población general.³⁹

A pesar del estado eutiroideo de la mayoría de los pacientes urémicos, hay cierta evidencia de una resistencia de los tejidos al efecto de la T₃. Aunque la utilización basal de oxígeno es normal en la insuficiencia renal, el aumento esperado tras la administración de T₃ no se ve. También se ha sugerido que la disminución de la capacidad de respuesta a T₃ puede tener un efecto protector reduciendo al mínimo el catabolismo proteico. Evidencias recientes sugieren un factor dializable en el plasma urémico que puede interferir en la unión de los receptores de las hormonas tiroideas a la tiroides.⁴⁰ Este efecto inhibitorio podría contribuir a una disminución en la activación transcripcional inducida por la T₃.

En resumen, la insuficiencia renal crónica se asocia con múltiples alteraciones en el metabolismo de la tiroides que se manifiestan en el plasma por los bajos niveles de T₃ libre y total y concentraciones normales de rT₃ y T₄ (a menos que ésta última se reduzca por niveles bajos de TBG o albúmina). Sin embargo, la concentración del plasma de TSH es normal y la mayoría de los pacientes son eutiroideos.

39 Lin CC, Chen TW, Ng YY, et al: Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18:516.

40 Santos G, Pantoja C, Silva A, Rodrigues M, et al: Thyroid hormone receptor binding to DNA and T₃-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nuclear Receptor* 2005; 3:1-11.

TRASTORNOS TIROIDEOS

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes. El hipotiroidismo resulta de la reducción de la acción de las hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos. Esta, es en la gran mayoría de los casos, secundaria a la reducción en la síntesis y secreción de hormonas por la glándula tiroides. Ocasionalmente, la resistencia periférica a las hormonas tiroideas es la causa.

Epidemiología

El hipotiroidismo es una afección relativamente común. Su prevalencia aumenta con la edad, y el desorden es casi 10 veces más común en mujeres que en hombres. El hipotiroidismo es particularmente común en áreas con deficiencia de yodo. Los individuos que tienen anticuerpos tiroideos peroxidasa anticuerpos y los que tienen hormona estimulante del tiroides (TSH) en rango superior a lo normal se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo.

La prevalencia de hipotiroidismo clínico varía según las diferentes encuestas entre 0,1 y 2%.⁴¹ El hipotiroidismo subclínico es más frecuente y se puede ver hasta en el 15% de las mujeres mayores. En los Estados Unidos La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), encontró una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 0,3%, y la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 4,3%.⁴²

Diagnóstico

Hipotiroidismo central puede acompañar trastornos del eje hipotálamo-hipofisario, se dividen clásicamente en el hipotiroidismo secundario, cuando el defecto está en la glándula pituitaria, y el hipotiroidismo terciario, cuando el defecto está en el hipotálamo. Desde el punto de vista práctico, el resultado final es el mismo: una reducción en la liberación de actividad biológica TSH. Como resultado, hay una reducción en la estimulación tiroidea por la TSH y, en segundo lugar, la reducción de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo primario se refiere a un defecto en la glándula tiroides dando por resultado en la síntesis y secreción reducida de hormonas tiroideas y un aumento de la TSH. La tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto) es la causa principal de

41 Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 398–406.

42 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.

hipotiroidismo en la zona con adecuado aporte de yodo. En esta hay destrucción celular mediada por anticuerpos de la glándula tiroidea.⁴³ La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos contra diferentes componentes de la glándula tiroidea (peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina, receptor de TSH, TSH anticuerpos bloqueantes).⁴⁴ La prevalencia es mayor en mujeres que en hombres. La deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo en zonas endémicas.⁴⁵ Los pacientes a menudo tienen bocios grandes. Un hipotiroidismo transitorio también puede resultar del exceso de yodo. Esto se conoce como el efecto de Wolff-Chaikoff.

La resistencia generalizada a la hormona tiroidea es una enfermedad rara, trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en la triyodotironina (T₃) del gen del receptor. El nivel de TSH es normal. La tiroxina (T₄) y los niveles de T₃ se elevan. Los pacientes que tienen este trastorno suelen ser eutiroides y no requieren el reemplazo de hormona tiroidea.

El hipotiroidismo subclínico es el término usado para definir un estado en el que T₄ y T₃ están dentro de los límites normales, pero hay de fondo una insuficiencia tiroidea leve, como lo demuestra un leve aumento de la TSH sérica. La condición es a veces designada como compensación, temprana, latente, leve, como mínimo sintomática o hipotiroidismo preclínico.⁴⁶ La tiroiditis crónica autoinmune es la causa principal. Otras causas comunes de hipotiroidismo subclínico incluyen la ablación con radiactivos yodo; parcial fármacos antitiroideos tiroidectomía, radiación con haz externo, las drogas tales como amiodarona, litio, o agentes de contraste radiográfico, y el tratamiento sustitutivo de T₄ inadecuado.

HIPERTIROIDISMO⁴⁷

La *tirotoxicosis* se define como el estado de exceso de hormonas tiroideas y no es sinónimo de *hipertiroidismo*, que es el resultado de un exceso de función tiroidea. No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos.

Epidemiología

La enfermedad de Graves representa el 60 a 80% de las tirotoxicosis, aunque la prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de la

43 Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788–830.

44 Mariotti S, Catregli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661–9.

45 Andersson M, Takkouche B, Egli I, et al. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005;83: 518–25.

46 Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1517–24.

47 Anthony S. Fauci, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, 17 ed, 2008: Chapter 335. Disorders of the Thyroid Gland

ingesta de yodo (la ingesta elevada se relaciona con un aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es diez veces menor en los varones. Este trastorno rara vez comienza antes de la adolescencia y ocurre normalmente entre 20 y 50 años de edad, aunque también se observa en el anciano.

Diagnóstico

En la enfermedad de Graves, el nivel de TSH está suprimido y los niveles de hormonas tiroideas libres y totales aumentados. En 2 a 5% de los pacientes (y más en áreas en las cuales la ingesta de yodo se encuentra al límite), sólo la T₃ está aumentada (toxicosis por T₃). El estado inverso de toxicosis por T₄, con T₄ libre y total elevada y T₃ normal, se observa cuando el hipertiroidismo se debe a exceso de yodo, lo cual proporciona exceso de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea. Para hacer el diagnóstico diferencial, es útil medir los anticuerpos anti-TPO. La presencia de TBII o de TSI confirmará el diagnóstico, pero no se requiere de manera sistemática. Las elevaciones de bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina son anomalías acompañantes las cuales pueden producir confusión diagnóstica en caso de tirotoxicosis.

El diagnóstico de la enfermedad de Graves es sencillo en un paciente con tirotoxicosis confirmada por los datos bioquímicos, bocio difuso palpable, oftalmopatía, anticuerpos frente a la TPO y antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunitarios. En el caso de pacientes con tirotoxicosis en los que faltan estas características, el método diagnóstico más fiable es una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (99mTc, 123I o 131I), que permite diferenciar la captación difusa y elevada propia de la enfermedad de Graves de la enfermedad tiroidea nodular, la tiroiditis destructiva, el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia.

En el hipertiroidismo secundario debido a un tumor hipofisario secretor de TSH, existe también bocio difuso. La presencia de un nivel de TSH no suprimido y el hallazgo de un tumor hipofisario en la CT o en las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) permiten identificar fácilmente a estos pacientes.

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar anomalías de los niveles de TSH o de las hormonas tiroideas circulantes en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente, por lo que estas determinaciones pueden inducir un error. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas. A menos que existan fundadas sospechas acerca de la existencia de un trastorno tiroideo, la realización sistemática de pruebas de función tiroidea debe evitarse en los pacientes con una enfermedad aguda.

El patrón hormonal más frecuente en el síndrome del eutiroides enfermo (*sick euthyroid syndrome*, SES) es la reducción de los niveles de T₃ total y libre (síndrome de T₃ baja) con niveles normales de T₄ y TSH. La magnitud del descenso de la T₃ se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La conversión de T₄ en T₃ por desyodación periférica está deteriorada y se produce un aumento de la T₃ inversa (*reverse T₃*, rT₃). A pesar de este efecto, la causa de este incremento es la reducción de la depuración, y no la mayor producción de rT₃.

Además, la T₄ se metaboliza a sulfato de T₃, la forma inactiva. Por lo general se acepta que este estado de T₃ baja es un mecanismo de adaptación, ya que puede inducirse en sujetos normales mediante el ayuno. El descenso de T₃ podría ser una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o de enfermedad.

Los pacientes muy enfermos pueden presentar un descenso impresionante de los niveles totales de T₄ y T₃ (síndrome de T₄ baja). Este estado tiene mal pronóstico. Un factor esencial en el descenso de los niveles de T₄ es la alteración de la unión a la TBG. Los análisis de T₄ suelen demostrar un nivel de T₄ libre normal en estos pacientes, dependiendo del método de análisis utilizado. La fluctuación de los niveles de TSH también supone un reto a la hora de interpretar la función tiroidea en los pacientes enfermos. Los niveles de TSH pueden oscilar entre <0.1 y >20 mU/L; estas alteraciones se invierten tras la recuperación, lo que confirma la ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente. La elevación del cortisol o la administración de corticosteroides pueden explicar parcialmente esta reducción de los niveles de TSH. Sin embargo, siguen sin conocerse con exactitud los mecanismos exactos responsables de la reducción de los valores de TSH observada en 10% de los pacientes enfermos y del aumento de los mismos observado en 5 por ciento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una mayor prevalencia de alteraciones tiroideas en los pacientes con insuficiencia renal terminal con respecto a la población general, que justifique la realización sistemática de pruebas séricas de la función tiroidea?

HIPÓTESIS NULA (H_0)

La insuficiencia renal crónica terminal presenta una relación cuantitativa con respecto a las prevalencia de alteraciones tiroideas.

HIPÓTESIS ALTERNA (H_1)

La insuficiencia renal crónica terminal no presenta una relación cuantitativa con respecto a la prevalencia de alteraciones tiroideas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer cuál es la frecuencia y el tipo de alteraciones tiroideas presentes en pacientes adultos con insuficiencia renal terminal bajo tratamiento sustitutivo, ya sea a base de diálisis peritoneal o hemodiálisis, pertenecientes al servicio de Nefrología o Diálisis del Hospital General de Toluca y Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar” del ISSSTE, en el periodo de Abril, Mayo y Junio del 2010.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comprobar si es mayor la prevalencia de alteraciones tiroideas en nuestro grupo de estudio en comparación con población general de acuerdo a la literatura.
- Establecer cuál es la alteración tiroidea más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo.
- Establecer la prevalencia de estos trastornos de acuerdo al género

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia renal crónica terminal es un padecimiento muy frecuente en la población adulta, y su importancia deriva en la cantidad de alteraciones que provoca en muchos otros órganos y sistemas de nuestro cuerpo y que influyen en la sobrevida de los pacientes que la padecen.

Debido a que son muy parecidos los signos y síntomas que se presentan entre la insuficiencia renal terminal y las alteraciones tiroideas es importante determinar si existe una mayor prevalencia de alteraciones tiroideas en este grupo de pacientes con respecto a la población general que justifique la realización sistemática de perfiles tiroideos a esta población.

Sin embargo no existe suficiente información que permita estimar su prevalencia en nuestro país. Por lo tanto este estudio tiene la finalidad de determinar la prevalencia y el tipo de alteraciones tiroideas presentes en los pacientes con insuficiencia renal.

METODOLOGÍA

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio transversal, analítico, prospectivo.

GRUPO DE ESTUDIO

La población del estudio estuvo integrada por pacientes que contaran con los criterios de inclusión, pertenecientes al servicio de Nefrología o Diálisis del Hospital general de Toluca o del Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”, ambos pertenecientes al ISSSTE. La evaluación se realizó entre los meses de Abril, Mayo y Junio del 2010.

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética de Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda Escobar”, ISSSTE, con colaboración y aprobación del Subdirector Médico del Hospital General de Toluca, ISSSTE.

Se calculó una muestra, considerando un nivel de confianza del 95%, con una variabilidad positiva de 0.5, con una precisión de error de 5%, con una variabilidad negativa de 0.5, en base a la siguiente fórmula:

$$M = Z^2pqN/NE^2 + Z^2pq$$

Donde:

- M= Tamaño de la muestra
- Z = Nivel de confianza
- P = Variabilidad positiva
- Q = Variabilidad negativa
- N = Tamaño de la población
- E = Precisión de error

Se obtuvieron 33 pacientes de los cuales se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de tratamiento sustitutivo, tiempo con tratamiento sustitutivo, tipo de alteración tiroidea.

Los pacientes cuentan con los siguientes Criterios:

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años
- Ambos géneros
- Contar con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal, bajo tratamiento sustitutivo, ya sea modalidad Diálisis Peritoneal o Hemodiálisis.
- Consentimiento del paciente para realizar el estudio de laboratorio.
- Expedientes completos

Criterios de exclusión

- Contra con alguna alteración tiroidea previa al diagnóstico de Insuficiencia renal crónica terminal.
- Pacientes bajo tratamiento con Hormonas tiroideas, amiodarona.
- Pacientes hospitalizados, con incapacidad para comunicarse.
- Contar con algún proceso infeccioso, descompensación metabólica, cardiopatía isquémica.
- Expedientes incompletos.

Para el estudio se obtuvieron datos estadísticos y muestras sanguíneas para la determinación del perfil tiroideo de aquellos pacientes que acudían a la Consulta externa o a la sesión de hemodiálisis de los servicios antes mencionados y que contaran con los criterios de inclusión. De los que ya contaban con perfil tiroideo previo solo se tomo el resultado para evaluarlo posteriormente.

Para la evaluación de la función tiroidea se tomaron muestras venosas; en el caso de los pacientes en hemodiálisis esta se realizo antes de proceso dialítico. Se determino la concentración de TSH (hormona estimulante de la tiroides), T4L (tiroxina fracción libre), T4 (tiroxina total), T3L (triyodotirorina fracción libre) y T3 (triyodotironina total). Se enviaron las muestras séricas al departamento de Laboratorio donde fueron procesadas de acuerdo a la normatividad, se recabaron los resultados y se archivaron en el expediente correspondiente.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Para todos los sujetos que participaron se obtuvo el consentimiento informado de forma verbal. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de “Investigación para la Salud”, este protocolo para tesis de especialidad recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, “Investigación sin riesgo” por lo que no requiere de un consentimiento informado. Debido al anonimato de la información clínica y la ausencia de alguna intervención experimental, este estudio tampoco requiere de la consideración del comité de ética del Hospital General Gonzalo Castañeda. Sin embargo, el trabajo cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (Principios éticos aplicables a las investigaciones médicas en sujetos humanos) y su revisión en 2004

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentan como mediana (Md) y valores mínimos y máximos; para las variables categóricas se empleo la frecuencia y porcentaje. La prueba de χ^2 se utilizo en los análisis descriptivos cuando fue indicado y de acuerdo a la variable de interés.

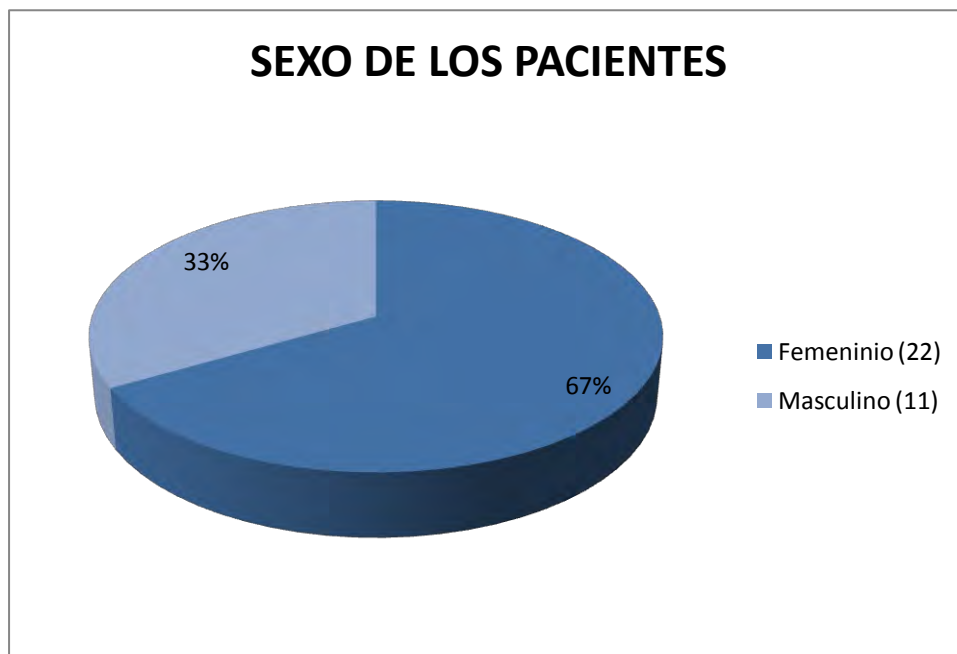
Todos los análisis fueron realizados usando el paquete estadístico SPSS para Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, versión 13.0) y Stata 10.0 MP Copyright 1984-2007. StataCorp.

RESULTADOS

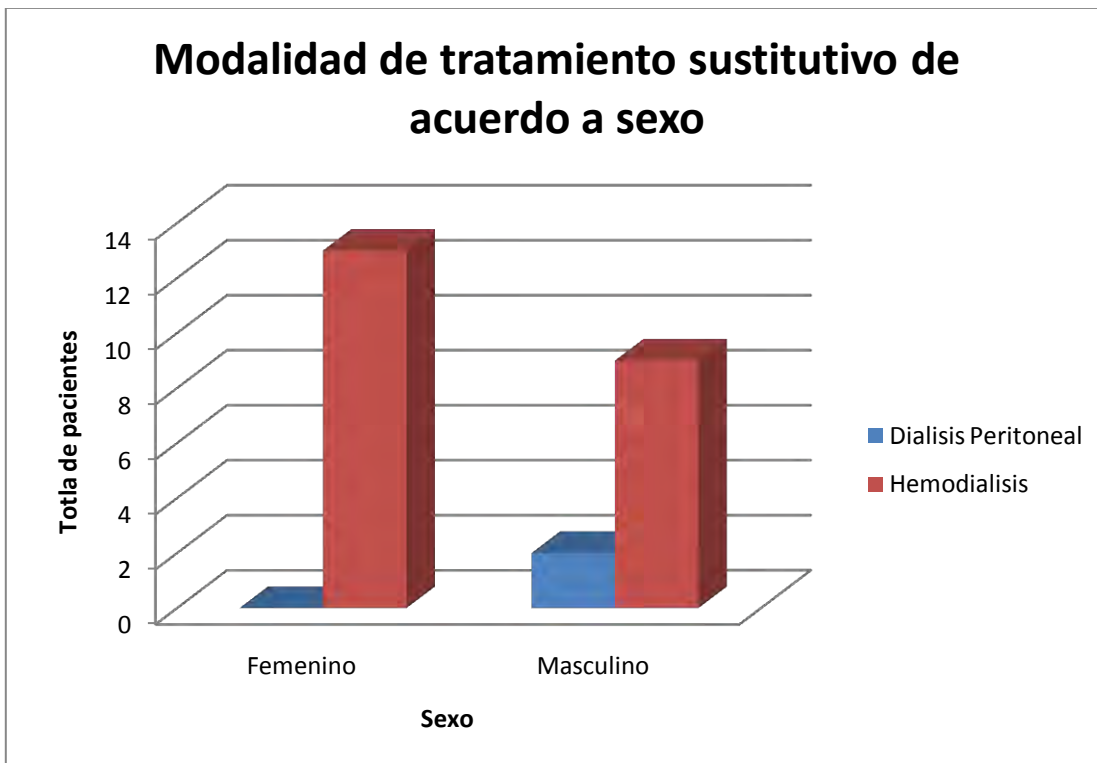
Durante el periodo de estudio se realizo una selección de 42 pacientes, de los cuales solo 33 pacientes reunieron los criterios de selección ya que, dos contaban con diagnóstico de Hipotiroidismo previo a la Insuficiencia Renal, uno con el antecedente de estar bajo tratamiento de tuberculosis, 2 no acudieron a la toma de muestra y 4 estaban hospitalizados.

Del total de 33 (100%) pacientes, 22 (67%) pertenecían al sexo femenino y 11 (33%) del sexo masculino.

Para el sexo femenino el rango de edad fue de entre los 28 y 74 años con una mediana de 59, y para el sexo masculino el rango de edad fue de entre los 28 y 72 años con una mediana de 67.

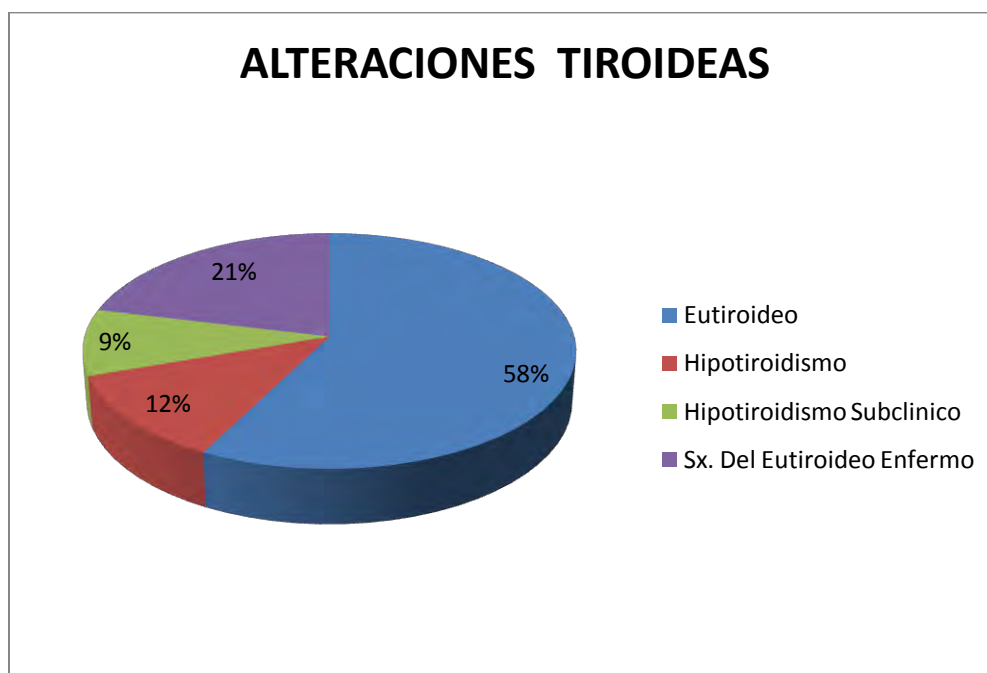


De acuerdo a la modalidad de tratamiento sustitutivo y sexo, de las mujeres 9 (41%) estaban en diálisis peritoneal, y 13 (59%) en hemodiálisis, del sexo masculino 2 (18 %) en diálisis peritoneal y 9 (82%) en hemodiálisis, del total 11 (33%) pacientes en diálisis peritoneal y 22 (67%) en hemodiálisis. El total de años al que habían estado sometidos al tratamiento sustitutivo era de 2 meses a 6 años con una media de 2 años.



EVALUACION DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

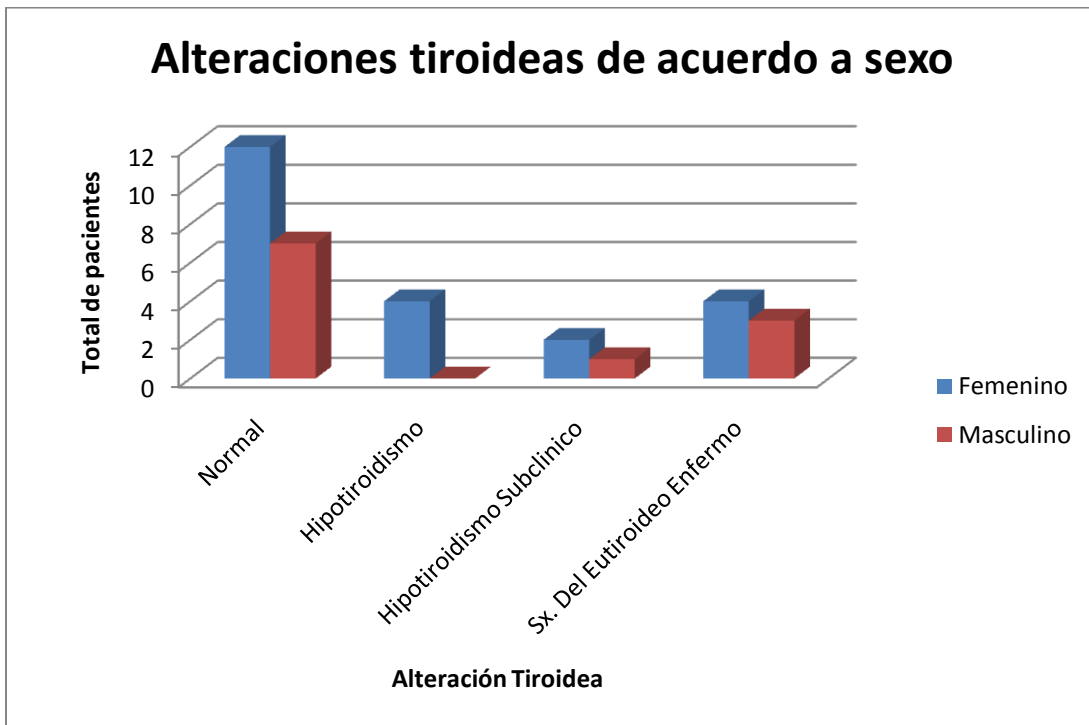
Del total de pacientes, 19 (58%) tiene una función tiroidea normal o eutiroides, 14 (42%) presentaron alguna alteración tiroidea, de los cuales 7 (21%) con Síndrome del Eutiroides Enfermo, 4 (12%) hipotiroidismo y 3 (9%) hipotiroidismo subclínico,



CUADRO 3. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES			
	Femenino	Masculino	Total
	22 (67%)	11 (33%)	33 (100%)
Edad (años)*	28-74 (59)	28-72 (67)	28-74 (62)
Diálisis Peritoneal	9 (41%)	2 (18%)	11 (33%)
Hemodiálisis	13 (59%)	9 (82%)	22 (67%)
Tiempo de tratamiento sustitutivo *	2 meses-6 años (2)	1 – 5 años (2)	2 meses–5 años (2)
EVALUACIÓN TIROIDEA			
Eutiroides	12 (56%)	7 (64%)	19 (58%)
Hipotiroidismo	4 (18%)	0	4 (12%)
Hipotiroidismo subclínico	2 (9%)	1(9%)	3 (9%)
Sx. Del Eutiroides Enfermo	4 (18%)	3 (27%)	7 (21%)

*Rangos
() Mediana

De acuerdo al sexo, del total de mujeres; 12 (55%) Eutiroideas, 4 (18%) con Hipotiroidismo, 2 (9%) con Hipotiroidismo Subclínico, 4 (18%) con Sx. Del Eutiroideo Enfermo. Del total de hombres; 7 (64%) Eutiroideos, 0 (0%) Hipotiroidismo, 1 (9%) Hipotiroidismo Subclínico y 3 (27%) con Sx. Del Eutiroideo Enfermo.



DISCUSIÓN

La insuficiencia renal crónica terminal es una enfermedad caracterizada por la pérdida progresiva de la función renal acompañada de un aumento de azoados y otras toxinas, las cuales producen múltiples alteraciones endócrinas y metabólicas. En general, algunos de los signos y síntomas de los pacientes con IRC se asemejan a los que presentan pacientes con hipotiroidismo, tales como astenia, intolerancia al frío, pelo seco, somnolencia, retraso en el crecimiento, letárgica e hipercolesterolemia.⁴⁸ Por esta razón, en la década de los 80's se publicaron los primeros estudios donde se corroboró que estas dos entidades podrían estar presentes al mismo tiempo. Hasta el momento los estudios son escasos.

De acuerdo a La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), en los Estados Unidos se encontró una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 0,3%, y la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 4,3%.⁴⁹

En el presente estudio de un total de 33 pacientes se identificaron a 14 con alguna alteración tiroidea, siendo el SEE la alteración más frecuente con un 21% del total, seguida de Hipotiroidismo con un 12% y al final Hipotiroidismo Subclínico con un 9%. De acuerdo a estadísticas se puede comprobar que la prevalencia de hipotiroidismo clínico si fue mayor a la de población en general, se puede justificar la realización de Pruebas de Función Tiroidea de forma sistemática con la finalidad de identificar este padecimiento e iniciar tratamiento ya que, esto puede influir sobre el resto de la comorbilidades de los pacientes renales, como son las complicaciones cardiovasculares principalmente.

En el caso del SEE el tratamiento no ha probado que modifique la evolución de los pacientes; mientras que las recomendaciones para el tratamiento sustitutivo en hipotiroidismo subclínico son cuando hay persistencia del mismo o, cuando se incrementa la severidad.⁵⁰ De ahí que en estos pacientes sea necesario mantenerlos en vigilancia por lo menos una vez al año, tanto de su función tiroidea como de otras manifestaciones que suelen acompañar a esta entidad, tales como dislipidemias, alteración en el metabolismo de los carbohidratos o alteraciones de la neuroconducción.

Sería conveniente realizar estudios longitudinales para conocer la incidencia de esta comorbilidad, así como los posibles factores asociados con su aparición.

48 Steiger MJ, Watson AR, Morgan AG. Hypothyroidism and renal impairment. *J R Soc Med* 1991;84:688-9.

49 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.

50 Lin C, et al, Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 516 – 21.

CONCLUSIÓN

La finalidad de este trabajo es la de utilizar sus resultados como una base de datos que nos indique en primer término la prevalencia de trastornos tiroideos en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

La coincidencia en la sintomatología entre el síndrome urémico y el hipotiroidismo requiere una interpretación cautelosa de las pruebas de función tiroidea

REFERENCIAS

Andersson M, Takkouche B, Egli I, et al. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 518–25.

Anthony S. Fauci, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, 17^{ed}, 2008: Chapter 274. Chronic Kidney Disease; Chapter 335. Disorders of the Thyroid Gland.

Castellano M, Turconi A, Chaler E, et al: Thyroid function and serum thyroid binding proteins in prepubertal and pubertal children with chronic renal insufficiency receiving conservative treatment, undergoing hemodialysis, or receiving care after renal transplantation. *J Pediatr* 1996; 128:784.

Coresh J, Astor BC, Greene T, et al: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12.

Diez JJ, et al, Pituitary dysfunction in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 218 – 24.

Duntas L, Wolf CF, Keck FS, et al: Thyrotropin-releasing hormone: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1992; 38:214.

Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.

Fundación Mexicana del Riñón. 2010 México, Disponible en: www.fundenrenal.org.mx

Hebert LA et al, Primary hypothyroidism in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1986; 25: 11–4.

Hochstetler L, Flanigan M, Lim V: Abnormal endocrine testing in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1754.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition.

Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW & Han SH. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *American Journal of Nephrology* 2008 28 908–913.

Kaptein EM: Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17:45.

Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, et al: Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community. *Artificial Organs* 2005; 29:329-332.

Levey AS et al, National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39(Suppl 1):S1, 2002.

Levey AS, National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416 – 21.

Lim VS et al: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: S80 – 84.

Lin CC, Chen TW, Ng YY, et al: Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18:516.

Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY: Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67:1047.

Malyszko J, Malyszko J, Wolczynski S, Mysliwiec M: Adiponectin, leptin, and thyroid hormones in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy: Are they related. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:145-152.

Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K & Mysliwiec M. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *Journal of Renal Nutrition* 2007 17 30–37.

Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661–9.

Medri G, Carella C, et al: Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: Evidence for an uncontrolled alpha-subunit release. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:169.

Pasqualini T, Zantleifer D, Balzaretto M, et al: Evidence of hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease. *J Pediatr* 1991; 118:873.

Prasad KM et al, Evaluation of thyroid hormones in chronic renal failure. *Indian J Pathol Microbiol* 1999; 42: 129 – 33.

Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF, et al: Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1973; 79:500.

Ramirez G: Abnormalities in the hypothalamic-hypophyseal axes in patients with chronic renal failure. *Semin Dial* 1994; 7:138.

Robey C, Shreedhar K & Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *American Journal of Kidney Diseases* 1989 13 99–103.

Rodrigues MC, Santos GM, da Silva CA, Baxter JD, Webb P, Lomri N, Neves FA, Ribeiro RC & Simeoni LA. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Renal Failure* 2004 26 461–466.

Steiger MJ, Watson AR, Morgan AG. Hypothyroidism and renal impairment. *J R Soc Med* 1991; 84: 688 – 9.

Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 398–406.

Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The “euthyroid sick syndrome”. *Endocr Rev* 1982; 3:164

Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788–830.

Wheatley T, Clark PM, Clark JD, et al: Abnormalities of thyrotropin (TSH) evening rise and pulsatile release in hemodialysis patients: Evidence of hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:39.

Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R: Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1190.

Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1517–24.