



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
DELEGACIÓN REGIONAL PONIENTE, MÉXICO DF  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

**FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL EN EL  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE EN EL PERIODO DE FEBRERO-MAYO DEL 2016**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
GABRIELA ESCAMILLA FLORES  
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

FERNANDO SÁNCHEZ MATA  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
TUTOR DE TESIS

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE DEL 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **FIRMAS**

-  
Dr. Carlos Narvaez Oriani  
Director del Hospital General Tacuba ISSSTE

-  
Dr. Arturo Baños Sánchez  
Jefe de Enseñanza e Investigación

-  
Dra. Ana Patricia Macias Belman  
Jefa de Servicio de Medicina Interna del Hospital General Tacuba ISSSTE  
Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

-  
Dr. Fernando Sánchez Mata  
Tutor de Tesis  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna

-  
Gabriela Escamilla Flores  
Residente de 4º. Año de Medicina Interna  
Hospital General Tacuba ISSSTE



## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Siendo ésta la parte más difícil de este trabajo, quiero agradecer no solo este texto, sino toda mi carrera de Médico Cirujano y Especialidad en Medicina Interna a mi MADRE. Porque tú fuiste mi ejemplo de vida, dedicación y lucha, me enseñaste a valerme como mujer y como persona dentro de un mundo adverso, gracias a tus consejos, tus risas y pláticas de vida. Ahora que no estas mami, prometo seguir adelante, no darme por vencida, luchar por mis sueños y nuestros sueños compartidos, porque aunque ya no estés aquí conmigo, y no pueda sentir tu mano, sé que desde el cielo estarás sonriendo por verme culminar una etapa más de este largo camino del que tú me impulsaste. Gracias por el amor infinito que compartimos, por nuestros secretos y por darme todo sin esperar nada a cambio. Te amo mamita, y agradezco a la vida y a Dios, el que seas mi madre y mi compañera de vida. Porque gracias a ti soy la mujer, hermana y amiga, gracias a los valores que me enseñaste desde pequeña, por dejar todo lo tuyo a un lado y darme lo mejor de este mundo. Pronto nos encontraremos, y créeme que será el día más feliz, el poder volverte abrazar, sentirte y olerte. Te amo.

A mis hermanos Vicky, Oscar y Mary, porque siendo la más pequeña de la casa, buscan siempre mi bienestar, mi comodidad y mi felicidad. Por ayudarme cada día a seguir con mi trabajo, y demostrarme el ejemplo vivo de dedicación por tu profesión, de responsabilidad y de puntualidad. Gracias, por su amor de hermanos y de amistad verdadera.

A ti mi amor, Elder, por siempre ser la alegría de mis días, por darme la mano en los momentos más difíciles que he pasado en estos 4 años, por darme palabras de ánimo y demostrarme que después de la tormenta siempre viene la calma, y tú eres mi calma. Por confiar en mí, incluso más que yo misma, por todo lo que nos falta por vivir y cada uno de los días compartidos. Te amo, mi compañero de vida.

A mis maestros de la Especialidad, por enseñarme, exigirme y hacerme responsable día a día, no sólo a formarme como especialista, también por ayudarme a tener el trato digno y el consuelo, que uno como médico puede dar al paciente.

Esto no es más que el comienzo de una larga vida llena de profesión. Gracias infinitas a todas las personas que confiaron en mí, a mis tíos, primos y amigos, que iniciamos esta ruta y culminamos con la especialidad.

Finalmente, a Dios, por ayudarme a levantarme en los días más tristes y por permitirme ver la luz del sol el siguiente día.



## INDICE.

1. Título de Protocolo .....	6
2. Resumen .....	7
3. Introducción .....	8
4. Antecedentes .....	9
4.1. Generalidades de las hormonas Tiroideas .....	9
4.2. Hipotiroidismo Subclínico .....	13
4.2.1. Hipotiroidismo Subclínico como factor de riesgo cardiovascular .....	15
4.2.2. Diagnóstico .....	17
4.2.3. Ventajas del tratamiento con Tiroxina .....	17
4.2.4. Inconvenientes del tratamiento con Tiroxina .....	18
4.2.5. Cribado de Hipotiroidismo subclínico .....	19
4.2.6. Decisiones terapéuticas .....	20
4.2.7. Recomendaciones .....	22
5. Planteamiento del problema .....	23
6. Justificación .....	24
7. Objetivo General .....	25
8. Metodología de la Investigación .....	26
8.1. Aspectos Éticos .....	29
8.2. Consentimiento informado .....	30
8.3. Recursos Humanos, materiales y financieros .....	31
8.4. Cronograma de Actividades .....	32
9. Materiales y Métodos .....	33
10. Resultados .....	34
11. Discusión .....	42
12. Conclusiones .....	44
13. Bibliografía .....	45



## **ABREVIATURAS**

a TPO: Anticuerpo antiperoxidasa tiroidea

c HDL: Colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad

c LDL: Colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad

DP: Diálisis Peritoneal

ERC: Enfermedad Renal Crónica

HD: Hemodiálisis

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HHT: Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

HS: Hipotiroidismo Subclínico

Io: Yodo

LDL: Lipoproteína de baja densidad

NIS: Simportador de yoduro de sodio

mU/L: Miliunidades por litro

rT3: Triyodotironina inversa

SEE: Síndrome eutiroideo enfermo

TBG: Globulina transportadora de tiroxina

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

TSH: Tirotropina

T3: Triyodotironina

T3L: Triyodotironina libre

T3T: Triyodotironina

T4: Tiroxina

T4L: Tiroxina libre

T4T: Tiroxina total



## **1. Título de Protocolo**

**FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL EN EL  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE EN EL PERIODO DE FEBRERO-MAYO  
DEL 2016**



## 2. Resumen

**INTRODUCCION:** En las enfermedades crónicas es frecuente encontrar asociada la disminución de las funciones endocrinológicas, una de ellas, es a nivel de la función de la glándula tiroidea. La Enfermedad Renal Crónica afecta la función tiroidea por múltiples vías, la alteración bioquímica más temprana en el hipotiroidismo es la elevación de las concentraciones séricas de tirotropina (TSH) con concentraciones normales de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), situación denominada hipotiroidismo subclínico (HS). Siendo mayor al 20%.

**OBJETIVO:** Conocer si los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en programa de diálisis peritoneal del Hospital General Tacuba ISSSTE cursan con hipotiroidismo subclínico en el período de febrero a mayo del 2016.

**MATERIALES Y METODOS:** Estudio observacional y descriptivo, se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica estadiada en KDIGO V en tratamiento sustitutivo de la función en diálisis peritoneal durante por lo menos 1 mes. Muestra de 54 pacientes. Análisis estadístico con medidas de frecuencia, se procesó en SPSS V. 20.

**RESULTADOS:** de acuerdo a los valores de TSH el 40.7% se encontró con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, sin asociación con el género. El 48.1% de la población estudiada se encuentra con valores normales y el 9.3% con diagnóstico de hipotiroidismo primario.

**CONCLUSIONES:** la disfunción tiroidea es muy común en pacientes con ERC. El hipotiroidismo subclínico representa el mayor porcentaje como disfunción tiroidea e incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, la dislipidemia más frecuente asociada fue hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

**PALABRAS CLAVE:** Hipotiroidismo Subclínico, Enfermedad Renal Crónica, dislipidemia, Enfermedad Cardiovascular.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** In the chronic disease it is frequent to find associate the decrease of the endocrinological functions, one of them, it is at level of the function of the thyroid gland. The Chronic Renal Disease affects the thyroid function for multiple routes, the earliest biochemical alteration in the hypothyroidism is the elevation of the level of serum thyrotropin (TSH) with normal concentrations of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), so called situation subclinical hypothyroidism (HS). Being bigger than 20 %.

**TARGET:** To know if the patients with Chronic Renal Disease in dialysis program peritoneal of the Hospital General Tacuba ISSSTE present with subclinical hypothyroidism in the period from February until May, 2016.

**MATERIALS AND METHODS:** Observational and descriptive study, there were included patients older than 18 years of age, with diagnosis of Chronic Renal Disease in KDIGO V in replacement therapy in renal function in dialysis peritoneal for at least 1 month. Sample of 54 patients. Statistical analysis with frequency measurements, was processed in SPSS V. 20.

**RESULTS:** in accordance with the values of TSH 40.7 % met diagnosis of subclinical hypothyroidism, without association the genre. 48.1 % of the studied population meets normal values and 9.3 % with diagnosis of primary hypothyroidism.

**CONCLUSIONS:** Thyroid dysfunction is very common in patients with CKD. The subclinical hypothyroidism represents the biggest percentage as thyroid dysfunction and increases the cardiovascular disease risk, the most frequent dyslipidemia was associated hypertriglyceridemia, low levels of high density lipoprotein (HDL), increased low density lipoprotein (LDL).

**KEY WORDS:** Subclinical hypothyroidism, Chronic Renal Disease, dyslipidemia, Cardiovascular disease.



### **3. INTRODUCCION**

En las enfermedades crónicas es frecuente encontrar asociadas disminución de las funciones endocrinológicas, una de ellas, es a nivel de la función de la glándula tiroides. <sup>(1)</sup>

La Enfermedad Renal Crónica afecta la función tiroidea por múltiples vías, incluyendo disminución de la concentración circulante de hormonas tiroideas, alteración del metabolismo periférico de dichas hormonas, alteraciones a nivel de las proteínas transportadoras, incremento de las concentraciones de yodo a nivel de la glándula tiroides. <sup>(1)</sup>

La relación funcional «tiroides-riñón» esta descrita desde mediados del siglo XXI y ha sido objeto de múltiples publicaciones con diversos planteamientos fisiopatológicos. <sup>(2)</sup>

La alteración bioquímica más temprana en el hipotiroidismo es la elevación de las concentraciones séricas de tirotropina (TSH) con concentraciones normales de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), situación denominada hipotiroidismo subclínico (HS). <sup>(2)</sup>

El HS, es un trastorno frecuente en la población general. Los pacientes con disfunción tiroidea subclínica moderada pueden evolucionar hacia el hipotiroidismo franco, hacia la estabilización de sus valores de tirotropina o hacia la normalización de la función tiroidea. <sup>(3)</sup>

La probabilidad de desarrollo de hipotiroidismo definitivo es superior en los pacientes que presentan concentraciones de tirotropina superiores a 10 mU/l, autoinmunidad tiroidea positiva y en los pacientes con enfermedad tiroidea previa o con tratamientos antitiroideos previos. <sup>(4)</sup>

Un buen número de estudios epidemiológicos de muestras con suficiente número de sujetos analizados han situado la prevalencia de este trastorno entre un 4 y un 10% en la población general y en valores que duplican estas cifras en población anciana. En el estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea realizado en Colorado, que incluyó a más de 25.000 sujetos y es el más extenso de los realizados hasta la fecha, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población total estudiada fue del 9%. <sup>(5)</sup>

Las manifestaciones clínicas de Hipotiroidismo son comúnmente enmascaradas o confundidas con la misma Insuficiencia Renal Crónica, la malnutrición u otras enfermedades no tiroideas. Por lo tanto, el diagnóstico precisa de un alto índice de sospecha. <sup>(4)</sup>

Diversos estudios han asociado la presencia de elevaciones de TSH con trastornos metabólicos o alteraciones en diferentes sistemas orgánicos. <sup>(4)</sup>



## 4. ANTECEDENTES

### 4.1. GENERALIDADES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroides, situada justo por debajo de la laringe y a ambos lados y por delante de la tráquea, es una de las glándulas endócrinas más grandes, con un peso que oscila entre 15 y 20 gramos en los adultos sanos.<sup>(6)</sup>

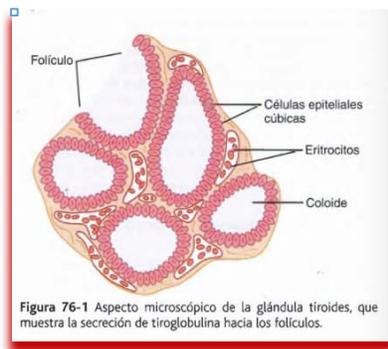
El tiroides secreta dos hormonas importantes, la *tiroxina* y la *triyodotironina*, conocidas a menudo como T4 y T3, respectivamente. Ambas inducen un notable aumento del metabolismo del organismo. La ausencia completa de secreción tiroidea provoca con frecuencia descensos metabólicos de hasta un 40-50% inferiores al valor normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo en hasta el 60-100% por encima de lo normal. La secreción tiroidea está controlada por la *tirotropina* (TSH), secretada por la adenohipófisis.<sup>(6)</sup>

#### SINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Alrededor del 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas por la glándula tiroides corresponde a *tiroxina* y el 7% restante, a *triyodotironina*. No obstante, con el tiempo, casi toda la tiroxina se convierte en triyodotironina en los tejidos, por lo que ambas desempeñan funciones importantes.<sup>(7)</sup>

La glándula tiroides se compone de un elevado número de *folículos* cerrados (100 a 300  $\mu$ m de diámetro), como se ilustra en la figura 76-1, repletos de una sustancia secretora denominada *coloide* y revestidos por *células epiteliales cúbicas* que secretan a la luz de los folículos. El componente principal del coloide es una glucoproteína de gran tamaño, la *tiroglobulina*, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas.<sup>(6)</sup>

Para formar una cantidad normal de tiroxina se precisan *al año* unos 50 mg de yodo (ingerido en forma de yoduros) o el equivalente a *1mg/semana*. Los yoduros ingeridos por vía oral se absorben desde el tubo digestivo hasta la sangre de la misma forma que los cloruros. En condiciones normales, la mayor parte se excreta con rapidez por vía renal, pero siempre después de que las células tiroideas hayan retirado selectivamente una quinta parte de la sangre circulante y la hayan empleado en la síntesis de las hormonas tiroideas.<sup>(8)</sup>



La primera etapa de la formación de las hormonas tiroideas, ilustrada en la figura 76-2, consiste en el transporte de los yoduros desde la sangre hasta las células y los folículos de la glándula tiroides. La membrana basal de estas células posee la capacidad específica de bombear de forma activa el yoduro al interior celular. Esto se consigue mediante la acción de un *simportador del yoduro de sodio* (NIS), que cotransporta el ion yoduro a lo largo de dos iones sodio a través de la membrana basolateral (plasma) a la célula. La energía



pequeñas porciones del coloide, constituyendo *vesículas de pinocitosis*, que alcanzan la punta de la célula tiroidea. A continuación, los *lisosomas* del citoplasma celular se funden de inmediato con estas vesículas y forman otras vesículas digestivas que contienen enzimas procedentes de los lisosomas mezcladas con el coloide. Varias enzimas *proteinasas* digieren las moléculas de tiroglobulina y liberan la tiroxina y la triyodotironina. Estas difunden entonces a través de la base de la célula tiroidea, hacia los capilares circundantes, y de este modo pasan a la sangre. <sup>(9,10)</sup>

Alrededor de las tres cuartas partes de la tirosina yodada en la tiroglobulina nunca se convierten en hormona tiroidea, sino que permanecen como monoyodotirosina y diyodotirosina. Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina que da lugar a la liberación de tiroxina y triyodotironina, estas tiroxinas yodadas también se liberan de las moléculas de tiroglobulina. Sin embargo, no se secretan hacia la sangre, sino que el yodo que contienen se separa por acción de una *enzima desyodasa*, que recupera todo este yodo para que la glándula lo recicle y forme nuevas hormonas tiroideas. <sup>(10)</sup>

SECRECIÓN DIARIA DE TIROXINA Y DE TRIYODOTIRONINA.

En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por la glándula tiroidea corresponde a tiroxina y sólo el 7% es triyodotironina. No obstante, en los días siguientes, la mitad de la tiroxina se desyoda con lentitud y forma más triyodotironina. <sup>(8-10)</sup>

La tiroxina y la triyodotironina están unidas a proteínas plasmáticas. Cuando acceden a la sangre, más del 99% de la tiroxina y la triyodotironina se combina de inmediato con diversas proteínas plasmáticas, todas ellas sintetizadas por el hígado. Estas proteínas son, ante todo, la *globulina fijadora de la tiroxina* y, en menor medida, la *prealbúmina* y la *albúmina fijadora de la tiroxina*. <sup>(8)</sup>

La tiroxina y la triyodotironina se liberan lentamente a las células de los tejidos. Debido a la gran afinidad de las proteínas de unión plasmáticas por las hormonas tiroideas, estas sustancias, en concreto la tiroxina, se liberan con lentitud a las células de los tejidos. La mitad de la tiroxina presente en la sangre se libera a las células de los tejidos cada 6 días aproximadamente, mientras que la mitad de la triyodotironina, dada su menor afinidad, tarda un día en llegar a las células. Como se muestra en la figura 76-5. <sup>(9)</sup>

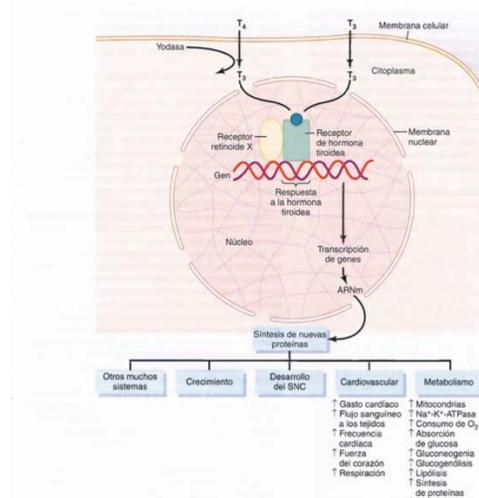


Figura 76-5 Activación de las células efectoras por la hormona tiroidea. La tiroxina (T<sub>4</sub>) y la triyodotironina (T<sub>3</sub>) se difunden fácilmente a través de la membrana celular. Gran parte de la T<sub>4</sub> pierde yodo y forma T<sub>3</sub>, que actúa sobre el receptor de hormona tiroidea, uniéndose en forma de heterodímero a un receptor para el retinoide del elemento de respuesta a la hormona tiroidea del gen. Ello induce el aumento o la disminución de la transcripción de genes que rigen la formación de proteínas, que es la respuesta de la célula a la hormona tiroidea. Se muestran las acciones de la hormona tiroidea sobre las células de distintos sistemas. ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

## REGULACION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de hormona tiroidea; para lograrlo existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipófisis y que controlan la secreción tiroidea. La TSH, denominada también *tirotropina*, es una hormona adenohipofisaria, incrementa la secreción de tiroxina y de triyodotironina por la glándula tiroides.<sup>(11)</sup>

## TRASTORNOS DE LA GLANDULA TIROIDES.

El hipotiroidismo, al igual que el hipertiroidismo, a menudo se inicia por autoinmunidad contra la glándula tiroides (*enfermedad de Hashimoto*), aunque esta inmunidad no estimula a la glándula, sino que la destruye. En primer lugar, la glándula tiroides de casi todos estos pacientes sufre una «tiroiditis» autoinmunitaria, es decir, una inflamación del tiroides, que provoca su deterioro progresivo y, en última instancia, la fibrosis de la glándula, con una secreción escasa o nula de hormonas tiroideas. Se conocen otros tipos de hipotiroidismo, asociados a menudo al aumento de tamaño de la glándula tiroides, denominados *bocio tiroideo*.<sup>(11)</sup>



## 4.2. HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

La situación de insuficiencia tiroidea leve, conocida como hipotiroidismo subclínico, queda definida por la presencia de concentraciones de tirotrópina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia. El estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) se ocupó precisamente de examinar los valores normales de TSH en una población total de 17.353 personas de todas las edades y razas, de las que 13.344 carecían de historia de enfermedad tiroidea, bocio, anticuerpos antitiroideos y factores de riesgo de enfermedad tiroidea. Los resultados de esta evaluación se recogen en la tabla 1. Según estos datos, el límite superior de la normalidad de la concentración de TSH para la población de referencia se sitúa en 4,12 mU/l, aunque generalmente para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en la práctica se considera este umbral entre 4,5 y 5 mU/l.<sup>(12)</sup>

Edad	Población total (n = 17.353)	Población de referencia (n = 13.344)
12-19	1,37 (0,45-4,2)	1,35 (0,46-4,07)
20-29	1,28 (0,38-4,07)	1,26 (0,4-3,56)
30-39	1,35 (0,34-4,85)	1,29 (0,42-3,69)
40-49	1,50 (0,37-6,56)	1,40 (0,5-3,82)
50-59	1,60 (0,31-7,58)	1,50 (0,52-4,03)
60-69	1,78 (0,13-9,87)	1,67 (0,49-4,33)
70-79	1,91 (0,04-9,86)	1,76 (0,45-5,9)
80 o más	1,99 (0,04-12,26)	1,90 (0,33-7,5)
Todos	1,49 (0,33-5,8)	1,39 (0,45-4,12)

Población total con cuantificación de tirotrópina (TSH), tiroxina y anticuerpos antiperoxidasa (incluyendo personas con enfermedad tiroidea, bocio, medicaciones y factores de riesgo).

Población de referencia: se excluyen las personas con enfermedad tiroidea, bocio y en tratamiento con medicación tiroidea, embarazo, en tratamiento con estrógenos, andrógenos o litio, anticuerpos antiperoxidasa positivos o diagnóstico de laboratorio de hipotiroidismo o hipertiroidismo.

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es elevada en la población general. Un buen número de estudios epidemiológicos de muestras con suficiente número de sujetos analizados han situado la prevalencia de este trastorno entre un 4 y un 10% en la población general y en valores que duplican estas cifras en población anciana. En el estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea realizado recientemente en Colorado, que incluyó a más de 25.000 sujetos y es el más extenso de los realizados hasta la fecha, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población total estudiada fue del 9%. Del análisis de este estudio resulta claro que existen 3 factores que influyen en la prevalencia del hipotiroidismo subclínico de forma muy marcada: la presencia de enfermedad tiroidea previa, el sexo y la edad. En efecto, en el estudio de Colorado, la prevalencia de hipofunción tiroidea subclínica fue del 8,5% en los sujetos que no tomaban medicación para el tiroides, mientras que ascendió al 17,6% en los sujetos que se encontraban en tratamiento con algún fármaco para el tiroides. Los autores observaron que, para grupos homogéneos de edad, el porcentaje de sujetos con elevación de la TSH era siempre superior en las mujeres, incluso en edades jóvenes (el 4% para mujeres y el 3% para varones de edades comprendidas entre los 18 y los 24 años).<sup>(11,13)</sup> De forma llamativa, el porcentaje de sujetos con elevación de TSH se incrementó a medida que aumentaba la edad, de modo que para sujetos de más de 74 años la prevalencia de elevación de TSH fue del 16% en las mujeres y del 21% en los varones. Otros factores que influyen en menor cuantía en la prevalencia del hipotiroidismo subclínico son la diabetes mellitus tipo 1, la historia familiar de enfermedad tiroidea y la historia de cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia externa. Hay que señalar, también, que los estudios epidemiológicos que han estratificado por concentraciones de TSH encuentran que la mayoría de los sujetos con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de TSH por debajo de 10 mU/l. En concreto, en el estudio de Colorado esto ocurrió en el 74% de los sujetos. En un análisis conjunto de 14 estudios epidemiológicos, con un total de 52.544 sujetos estudiados, el porcentaje de pacientes con hipotiroidismo subclínico con valores de TSH inferiores a 10 mU/l fue del 72%. Ello sugiere que la mayoría de los pacientes con este trastorno sólo presenta elevaciones moderadas de TSH. El 51% de los

pacientes con hipotiroidismo sub- clínico en este análisis presentó títulos positivos de anticuerpos antitiroideos.<sup>(10,13)</sup>

## HISTORIA NATURAL

En unos casos el hipotiroidismo subclínico representa una fase temprana de enfermedad tiroidea con progresión hacia la hipofunción tiroidea completa, mientras que en otros sólo puede constituir una fase transitoria de elevación de TSH o bien un reajuste del tirostato con elevación mantenida, pero no progresiva, de la concentración de TSH sérica. La diferenciación de estas 2 situaciones no es fácil. El problema ha sido abordado por los investigadores de dos formas diferentes: mediante estudios epidemiológicos de seguimiento de grandes cohortes de población y mediante estudios más limitados, pero prospectivos y destinados a analizar la evolución de las cifras de TSH en pacientes seleccionados.<sup>(12)</sup>

En el estudio de seguimiento de Whickham, el más prolongado de los realizados hasta la fecha, el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a los 20 años de seguimiento fue de un 4,3% por año en mujeres que inicialmente presentaban elevación de TSH (mayor de 6 mU/l) y anticuerpos antitiroideos positivos, de un 2,6% por año si sólo tenían elevación de TSH, y de un 2,1% por año si presentaban anticuerpos positivos con normalidad de TSH. Las tasas acumuladas de hipotiroidismo en este estudio fueron del 55, el 33 y el 27%, respectivamente, para los 3 grupos mencionados de pacientes. Es decir, estos datos indican que una proporción significativa de pacientes con hipotiroidismo subclínico nunca desarrollará hipofunción tiroidea franca.<sup>(14)</sup>

El estudio de Hubber et al mostró que el 28% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico sin intervención terapéutica evolucionan con el tiempo a una hipofunción manifiesta, mientras que el 68% permanece en situación de hipofunción subclínica sin grandes variaciones en sus valores de TSH y el 4% normaliza estas concentraciones a lo largo del seguimiento. En el estudio de Díez e Iglesias, el porcentaje de sujetos que evolucionan a hipotiroidismo franco fue similar, del 26,2%. Sin embargo, un 37,4% de los pacientes normalizó sus concentraciones de TSH y un 36,4% permaneció en situación de hipotiroidismo subclínico.<sup>(15)</sup> Las diferencias en los resultados de estos estudios se deben a las características demográficas de los pacientes y la inclusión o no de pacientes con enfermedad tiroidea previa o tratamientos anteriores con radioyodo o con cirugía.<sup>(14-15)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

En la inmensa mayoría de los casos, la base fisiopatológica es la secreción insuficiente de hormonas tiroideas. Este déficit hormonal produce un aumento de la secreción de TSH que ocasiona hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y determina el crecimiento de la glándula.<sup>(12)</sup>

En muchas ocasiones, el aumento del tejido tiroideo consigue la secreción de una cantidad suficiente de T4 y T3 y se normalizan los niveles de TSH. El paciente está entonces eutiroides y presenta bocio. En algunos casos y pese al mecanismo compensador persiste el déficit de función tiroidea. Al conseguir el eutiroidismo, pueden desaparecer la hipertrofia y la hiperplasia de las células y producirse acumulación de coloide en los folículos (bocio coloide). Si el trastorno de la hormonasíntesis es de corta duración el tamaño de la glándula puede volver a la normalidad de forma espontánea. En cambio, si la alteración ha sido duradera o es permanente la glándula queda definitivamente aumentada de tamaño.<sup>(9,12)</sup>

Ciclos sucesivos de hiperplasia e involución de los folículos originan la formación de los distintos nódulos que caracterizan al bocio multinodular. Se han descrito múltiples alteraciones de la glándula y función tiroidea en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Los estudios publicados, describen disminución en los niveles de T3 y T4, total y libre (T3T, T3L, T4T, T4L), con valores normales de TSH, tanto en pacientes con ERC en tratamiento convencional, hemodiálisis como en diálisis peritoneal. Los mecanismos que estarían involucrados en estas alteraciones serían una disminución de la conversión periférica de T4 a T3, alteración en la unión de T4 con la proteína transportadora de hormonas tiroideas por inhibidores urémicos y/o alteraciones a nivel hipotálamo hipofisario. Por otra parte, en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a trasplante renal, existiría normalización de los niveles de hormonas tiroideas post trasplante.<sup>(8-10)</sup>

El hipotiroidismo resulta de la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular; la causa más frecuente es la disminución en la síntesis y secreción de las mismas, y ocasionalmente resistencia periférica a las hormonas tiroideas.<sup>(9)</sup>

### **4.2.1. HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**



Se ha sugerido una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la elevación de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y el descenso de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), pero la cuantía y la fuerza de esta asociación todavía no están suficientemente esclarecidas. Algunos autores han sugerido que incluso valores de TSH dentro de la zona superior del intervalo de la normalidad pueden afectar de modo adverso a las concentraciones lipídicas, pero otros estudios muestran que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de colesterol más bajas que los sujetos eutiroideos.<sup>(11)</sup>

El estudio de Colorado mostró que las concentraciones medias de colesterol total y cLDL de los sujetos con valores de TSH entre 5,1 y 10 mU/l eran significativamente superiores a las de los sujetos eutiroideos. Se ha estimado que el incremento en la concentración de TSH en 1 mU/l se asocia a un incremento en el colesterol total de 0,09 mmol/l (3,5 mg/dl) en mujeres y 0,16 mmol/l (6,2 mg/dl) en varones. Un estudio reciente realizado por Hueston y Pearson, basado en datos del NHANES III, ha confirmado que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de colesterol total ligeramente más elevadas que los sujetos eutiroideos, pero sin diferencias en las concentraciones de cLDL ni cHDL. Sin embargo, el ajuste de los datos para la edad, la raza, el sexo y el empleo de agentes hipolipemiantes mostró que la hipofunción tiroidea subclínica no se relaciona con la dislipemia.<sup>(11-14)</sup>

### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Se ha relacionado también la presencia del hipotiroidismo subclínico con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. El estudio de Rotterdam, un análisis transversal realizado en un grupo de mujeres ancianas de esta ciudad holandesa, mostró que la insuficiencia tiroidea ligera era un factor de riesgo independiente de aterosclerosis aórtica e infarto de miocardio. Sin embargo, el componente longitudinal de este mismo estudio no confirmó este riesgo elevado de infarto de miocardio. El estudio longitudinal de la cohorte de Wickham demostró, tras 20 años de seguimiento, que no había asociación entre la presencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria (definida como hipotiroidismo tratado, anticuerpos antitiroideos positivos o elevación de TSH) documentada en la primera visita y la mortalidad o el desarrollo de cardiopatía isquémica. Un estudio japonés sí encontró una asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y la cardiopatía isquémica con independencia de la edad, la presión arterial sistólica, el índice de masa corporal, el colesterol, el hábito tabáquico, la velocidad de sedimentación o la presencia de diabetes mellitus.<sup>(15)</sup>

### DISFUNCIÓN CARDÍACA

Algunos investigadores han mostrado que se produce enlentecimiento en el tiempo de relajación del ventrículo izquierdo, aumento del tono vascular en reposo y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con el esfuerzo. Un estudio sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con hipotiroidismo subclínico demostró que estos pacientes presentaban deterioro de volumen por latido, índice cardíaco y máxima velocidad de flujo aórtico.<sup>(16)</sup>

### MORTALIDAD

Las controversias existentes en la relación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular ha llevado a algunos investigadores a ocuparse de estudiar la posible asociación entre elevación de TSH y mortalidad. Dos estudios de seguimiento a largo plazo han mostrado que los pacientes con concentraciones de TSH superiores a 5 mU/l presentan unas tasas de supervivencia a 10 y 20 años comparables con las de controles eutiroideos. Un estudio reciente, realizado en personas que sobrevivieron a la bomba atómica de Nagasaki y con una edad media de 58 años, detectó un incremento de la mortalidad por todas las causas en varones con hipotiroidismo subclínico seguidos durante un período de 12 años. El aumento de mortalidad se observó sólo en los años 3 a 6 del seguimiento, pero no se objetivó más allá del décimo año. Por el contrario, un estudio prospectivo de base poblacional, realizado en personas de 85 años residentes en Leiden, ha mostrado que los individuos con elevación de TSH, por hipotiroidismo subclínico o franco, presentan una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas que los sujetos eutiroideos. Esta mortalidad menor se observó tanto en varones como en mujeres, y era independiente de las concentraciones de colesterol. Las grandes diferencias entre el estudio japonés y el holandés probablemente indican que las consecuencias de la disfunción tiroidea son diferentes en la edad adulta y en la senectud.<sup>(14-16)</sup>



## ENFERMEDAD RENAL CRONICA

El riñón interviene en la excreción del yodo y en el metabolismo de las hormonas tiroideas. En la Enfermedad Renal Crónica (ERC), además de alteraciones estructurales y funcionales de la glándula tiroidea, existen situaciones concomitantes, como malnutrición y aumento del catabolismo, que, por sí mismas, modifican el metabolismo de las hormonas tiroideas. Por otra parte, en la misma ERC, la disminución de la excreción de yodo produce un aumento de los valores plasmáticos y del mismo, así como de su fracción inorgánica, dando origen al fenómeno de Wolff-Chaikoff (cuando la concentración de yodo es superior a la requerida, se inhibe la formación tanto de tiroxina como de triyodotironina), el cual tiene como consecuencia una alteración del funcionamiento tiroideo.<sup>(17)</sup>

En diferentes estudios se ha demostrado que existen alteraciones de la función tiroidea en pacientes renales crónicos, como bajas concentraciones circulantes de hormonas tiroideas, alteración del metabolismo hormonal periférico y de la unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido hormonal tiroideo e incremento de la reserva de yodo en la glándula tiroidea<sup>(18)</sup>.

Existen datos en enfermos urémicos que sugieren una reducción de la incorporación de yodo a las hormonas tiroideas. Según los estudios encontrados, la concentración plasmática de las hormonas tiroideas depende de la duración e intensidad de la insuficiencia renal, del tiempo y tipo de diálisis, y de las técnicas de determinación. La alteración bioquímica más común en la ERC es la reducción de la triyodotironina total (T3t) y T3I. Con menos frecuencia se observa una disminución de la T4t. Los niveles bajos de T3 resultan de una disminución de la conversión periférica de T4 a T3. La concentración de globulina transportadora de tiroxina (TBG) generalmente es normal, por lo que la disminución de la T4t, cuando existe, se atribuye a la presencia de inhibidores de la unión entre T4 y TBG. Por la misma razón, con algunas técnicas se puede observar una disminución de T4I en casos de reducción de T4t. No obstante, el 5-10% de enfermos con ERC tienen niveles bajos de T4I con cualquiera de los métodos de determinación. La concentración sérica de triyodotironina inversa (rT3), el producto metabólicamente inactivo que resulta de la desyodación del anillo interno de T4, es normal en la uremia. La ausencia de elevación de rT3 en la uremia se atribuye a un aumento de la salida de rT3 desde el plasma al compartimento extravascular. Con frecuencia, los niveles de tirotropina (TSH) son normales en la uremia. Los estudios del eje hipotálamo-hipófisis evidencian un bloqueo o disminución de la respuesta de la TSH a la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH). En enfermos en tratamiento con diálisis, este test puede ser normal. Puede haber también una alteración del ritmo circadiano de la TSH con una disminución del pico vespertino y de la amplitud de los pulsos secretores. Estas anomalías persisten en los enfermos en hemodiálisis (HD) y DP, aunque pueden presentarse diferencias en los niveles hormonales entre las dos técnicas de diálisis. La TBG tiende a disminuir en los enfermos en DP<sup>(16-19)</sup>.

La existencia de hipotiroidismo concomitante en la ERC puede ser difícil de sospechar debido a que los síntomas son similares a los del síndrome urémico. No obstante, la elevación de los valores basales de TSH, una respuesta exagerada de TSH a TRH y la disminución de la rT3 total detectarán la presencia de hipotiroidismo. Un tratamiento dialítico adecuado, un buen estado de nutrición y la corrección de la anemia pueden mejorar la disfunción tiroidea urémica de significado clínico desconocido. Algunos ensayos avalan que, de forma posterior al trasplante renal, se normalizan la mayoría de los índices de función tiroidea en pacientes con ERC<sup>(17)</sup>.

La frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes adultos con ERC es del 5-30%, y en niños varía del 10 al 55%. La principal alteración encontrada en niños con tratamiento renal sustitutivo ha sido el HS. Y en adultos, la mayoría de los estudios indican que las alteraciones tiroideas en los pacientes renales prevalecen entre HS y síndrome del eutiroideo enfermo (SEE). Hasta la fecha no se ha encontrado ninguna bibliografía que estudie a la población mexicana adulta, por lo que esta investigación sería la primera en reportar resultados al respecto. Se establecen como principales objetivos de la investigación determinar la frecuencia de alteración de las hormonas tiroideas en pacientes sometidos a DP e identificar la enfermedad tiroidea que prevalece.<sup>(11, 16-20)</sup>

En adultos, la ERC es el resultado de enfermedades lentamente progresivas del riñón, tales como uropatía obstructiva, glomeruloesclerosis o enfermedades inmunológicas sistémicas, Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica. En las guías del manejo de pacientes con ERC se recomienda que, cuando la función renal es  $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , es necesario iniciar tratamiento sustitutivo, que incluye Diálisis Peritoneal, Hemodiálisis y trasplante renal.<sup>(17,19)</sup>

Dos terceras partes del catabolismo de las hormonas se lleva a cabo en el riñón. 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. En diferentes estudios se ha demostrado que existen alteraciones en la función tiroidea en pacientes con ERC, 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 tiroidea.<sup>(16,18)</sup>

Como entidad clínica, el síndrome del enfermo eutiroideo (SEE) es la alteración más frecuente, seguido del hipotiroidismo subclínico.



El SEE se presenta en sujetos sin enfermedad tiroidea y su patrón bioquímico más frecuente se caracteriza por disminución de niveles de triyodotironina (T3T) y, ocasionalmente, de tiroxina libre (T4L), así como por un incremento en los niveles de T3 reversa, mientras que la hormona liberadora de tirotrópina (TSH) permanece normal. En el hipotiroidismo subclínico existe incremento de los niveles de TSH, pero T3T y T4L se mantienen en límites normales.<sup>(20)</sup>

Debido a similitud de signos y síntomas, en ocasiones es difícil diferenciar a sujetos con ERC que al mismo tiempo cursan con hipotiroidismo, por lo que se han realizado estudios para identificar la frecuencia de estas alteraciones. La mayoría de estos estudios son en población adulta, en los cuales se señala que la frecuencia varía del 5 al 30%. En niños con ERC existen pocas publicaciones, pero se ha encontrado una frecuencia de alteraciones tiroideas del 10 al 55%.<sup>(14-16)</sup>

#### **4.2.2. DIAGNOSTICO**

Para el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico basta la comprobación de la elevación de TSH en presencia de normalidad de la concentración de tiroxina libre. Es necesario, sin embargo, diferenciar el hipotiroidismo subclínico de otras situaciones que cursan con elevación de la concentración de TSH. Esto es frecuente en los pacientes con hipotiroidismo primario con un ajuste reciente en la dosis de tiroxina o en los que no toman correctamente la medicación sustitutiva prescrita. También son frecuentes las elevaciones transitorias de TSH en la fase de recuperación de una enfermedad grave no tiroidea, o después de una tiroiditis de cualquier tipo.<sup>(21)</sup>

#### **SINTOMATOLOGIA CLINICA**

La sintomatología del hipotiroidismo subclínico no está claramente definida. Algunos autores han utilizado sistemas de puntuación de síntomas de hipotiroidismo con resultados poco consistentes. El ya mencionado estudio de Colorado mostró que algunos síntomas aparecen con mayor frecuencia en sujetos con elevación de TSH que en sujetos eutiroides. De este modo, los pacientes con elevación de TSH (incluyendo tanto hipotiroidismo subclínico como franco) presentaron piel seca en el 28% de los casos, pérdida de memoria en el 24%, lentitud mental en el 22% y debilidad muscular en el 22%. Otros síntomas referidos en este estudio con su respectivo porcentaje de presentación fueron: astenia (18%), calambres musculares (17%), intolerancia al frío (15%), ojos hinchados (12%), estreñimiento (8%) y ronquera (7%). En un estudio realizado en España, con pacientes mayores de 55 años con hipotiroidismo subclínico, sólo 47 de 107 (44%) presentaron alguno de los síntomas comúnmente asociados a la hipofunción tiroidea. La astenia fue el síntoma más frecuente (el 36% del total de pacientes), seguido del estreñimiento (17%), la intolerancia al frío (9%), la sequedad de piel (9%), la depresión (8%), la somnolencia (8%) y la debilidad (8%).<sup>(10,22)</sup>

#### **4.2.3. VENTAJAS DEL TRATAMIENTO CON TIROXINA**

##### **MEJORÍA SINTOMÁTICA**

Se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para estudiar los efectos del tratamiento con tiroxina sobre los síntomas de hipotiroidismo subclínico. El número de pacientes estudiados ha oscilado entre 20 y 63, y las edades, entre 45 y 73 años. Los períodos de seguimiento han sido de 6 a 12 meses. Dos de estos ensayos encontraron una mejoría significativa en los síntomas, y otro sólo un beneficio escaso. Dos estudios no encontraron beneficio en las puntuaciones de síntomas. La concentración de TSH se relaciona claramente con el efecto del tratamiento. Los ensayos que encuentran efectos beneficiosos incluyen a pacientes con TSH superior a 10 mU/l, mientras que los ensayos que muestran un beneficio escaso o nulo son los que incluyen a pacientes con elevaciones discretas en las concentraciones de TSH.<sup>(23,25)</sup>

##### **EFFECTOS SOBRE EL PERFIL LIPIDICO**

En términos generales se ha estimado que el tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico reduce las concentraciones de colesterol total en 0,2 mmol/l (7,9 mg/dl) y las de cLDL en 0,26 mmol/l (10 mg/dl). No obstante, es necesario precisar que estas reducciones han sido más marcadas en pacientes con valores basales elevados de colesterol y en pacientes con hipotiroidismo franco inadecuadamente sustituido (descenso medio de 0,44 mmol/l) que en pacientes con hipotiroidismo subclínico espontáneo (descenso medio de 0,14 mmol/l). El tratamiento con tiroxina no parece inducir cambios en las concentraciones del cHDL ni de los triglicéridos.<sup>(24)</sup>

Cuando en los estudios de intervención se estratifica los pacientes según la concentración de TSH, la magnitud del cambio inducido por la tiroxina en las concentraciones lipídicas depende claramente de la gravedad de la disfunción tiroidea. En pacientes con TSH inferior a 10 mU/l los efectos sobre las concentraciones lipídicas suelen ser no significativos<sup>(22-24)</sup>



## EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Se ha mostrado una mejoría en la función cardíaca en estudios controlados y no controlados. En líneas generales los estudios han mostrado que tras tratamiento con tiroxina se produce un incremento de la contractilidad miocárdica y una mejoría en la función sistólica y diastólica. Los resultados han sido, en general, modestos y la mayoría de los estudios no se han categorizado para varias concentraciones de TSH, por lo que los datos son insuficientes, aunque sugestivos para valores de TSH por encima de 10 mU/l. <sup>(15)</sup>

## EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Se ha mostrado una mejoría en la función cardíaca en estudios controlados y no controlados. En líneas generales los estudios han mostrado que tras tratamiento con tiroxina se produce un incremento de la contractilidad miocárdica y una mejoría en la función sistólica y diastólica. Los resultados han sido, en general, modestos y la mayoría de los estudios no se han categorizado para varias concentraciones de TSH, por lo que los datos son insuficientes, aunque sugestivos para valores de TSH por encima de 10 mU/l. <sup>(14-16)</sup>

### **4.2.4. INCONVENIENTES DEL TRATAMIENTO CON TIROXINA**

#### EFECTOS ADVERSOS CARDÍACOS

El sobretratamiento con tiroxina también puede tener efectos adversos cardíacos importantes. En el estudio de seguimiento de Framingham, se analizó durante 10 años una cohorte de 2.007 personas de 60 años de edad o más, que no presentaban fibrilación auricular en situación basal. Se demostró que los sujetos con concentraciones de TSH menores o iguales a 0,1 U/ml presentaban un riesgo 3 veces superior de desarrollar fibrilación auricular en comparación con los sujetos con concentraciones normales de TSH. <sup>(26)</sup>

Un reciente estudio de cohorte realizado en 1.191 personas de 60 años o más mostró que la concentración baja de tirotrópina (inferior a 0,5 mU/l) se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardiovascular. <sup>(28)</sup>

#### RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

El parámetro decisivo en la valoración de la necesidad de tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico es la concentración de TSH. No obstante, no existe un valor límite a partir del cual sea preciso tratar a todos los pacientes y por debajo del cual esté siempre justificado no tratar. La mayoría de los investigadores, guías terapéuticas y paneles de expertos justifican el tratamiento con tiroxina para pacientes con TSH por encima de 10 mU/l, aunque las evidencias que relacionan esta actitud con los beneficios del tratamiento en estos pacientes son todavía insuficientes. <sup>(23-27)</sup>

Esta actitud probablemente sea acertada en el sentido de que en un buen número de casos evite la progresión al hipotiroidismo franco, mejore los síntomas y quizá favorezca una mejoría en el perfil lipídico. Sin embargo, hay que señalar que no existen estudios a largo plazo que demuestren una disminución de la morbilidad o la mortalidad con este tratamiento. <sup>(26-27)</sup>

Por otro lado, tampoco existe evidencia suficiente que demuestre que las concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l acarreen consecuencias perjudiciales para la salud. Además, los pacientes con TSH inferior a 10 mU/l presentan riesgo de progresión a hipofunción definitiva ciertamente discreto. En estos casos, no se recomienda iniciar tratamiento con tiroxina pero sí realizar un seguimiento clínico y bioquímico a intervalos variables para valorar los cambios en las concentraciones de TSH. <sup>(24)</sup>

Concentración de TSH (Mu/l)	Circunstancia modificante	Decisión
>10		Tratamiento con tiroxina
5 a 10	aTPO positivos	Revisión anual
5 a 10	aTPO negativos	Revisión cada 3-5 años
>5	Embarazo	Tratamiento con tiroxina
>5	Síntomas de hipotiroidismo	Ensayo terapéutico con tiroxina



>5	Otras circunstancias	Tratamiento con tiroxina
----	----------------------	--------------------------

Algunos autores consideran también las siguientes circunstancias modificantes para recomendar tratamiento con tiroxina:

-Presencia de bocio, preferencia del paciente, infancia o adolescencia, dos determinaciones de tirotropina por encima de 8 Mu/l, depresión, trastorno bipolar, infertilidad, disfunción ovulatoria y aumento progresivo de TSH. <sup>(23)</sup>

El riesgo de progresión a hipotiroidismo franco parece superior en presencia de anticuerpos antitiroideos, por lo que los pacientes con título positivo para estos anticuerpos requerirán una vigilancia más estrecha que los pacientes con autoinmunidad tiroidea negativa. Algunos pacientes con concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l pueden presentar síntomas de hipofunción tiroidea que justificarían un ensayo terapéutico con tiroxina que debe ser explicado al paciente. <sup>(24,28)</sup>

#### 4.2.5. CRIBADO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Algunos autores y sociedades científicas propugnan el cribado de disfunción tiroidea en adultos de edad superior a 35 años, especialmente en mujeres. Otras sociedades, sin embargo, prefieren utilizar un criterio más conservador y recomiendan el cribado en mujeres de más de 50 años, pacientes de más de 60 años, o en pacientes ancianos sin especificar la edad. Otras instituciones opinan que el cribado no está justificado en población adulta sana. <sup>(29)</sup>

La conveniencia de realizar un cribado de la función tiroidea en ancianos asintomáticos es objeto de controversia; así, algunos autores abogan por determinaciones sistemáticas de TSH a todos los ancianos, y otros no lo creen justificado. Los expertos de la Asociación Americana de Tiroides recomienda el cribado para disfunción tiroidea, en adultos mayores de 35 años, mediante la determinación de TSH cada 5 años. <sup>(30)</sup>

Entre los datos para apoyar el cribado podemos enumerar:

1. La determinación de TSH es una prueba ampliamente disponible, segura y relativamente barata.
2. Elevada prevalencia de hipotiroidismo no conocido en ancianos, especialmente mujeres.
3. El hipotiroidismo subclínico puede progresar a hipotiroidismo clínico y estar asociado con hipercolesterolemia y deterioro cognitivo.
4. Los signos y síntomas de los trastornos tiroideos pueden ser sutiles o atípicos en los ancianos y confundirse con el envejecimiento "normal".
5. El estudio clínico, incluso realizado por endocrinólogos, deja sin diagnosticar algunas alteraciones clínicas y gran parte de las subclínicas.
6. En la población anciana sana institucionalizada existe un alto índice de disfunción tiroidea no detectada que aconseja un cribado hormonal para su diagnóstico. Como hemos referido, Ayala et al encuentran un 3,71% de 7. Hay tratamiento efectivo.
8. La relación coste/eficacia del cribado es más favorable en mujeres y en ancianos. Según el grupo de trabajo, US Preventive Services Task Force, el cribado de la función tiroidea parece ser clínicamente adecuado en ancianos, especialmente en mujeres. <sup>(28,31)</sup>

Todos estos datos aconsejan el cribado en la población anciana, pero éste no ha sido aprobado unánimemente, porque los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico no han sido establecidos en ensayos clínicos prospectivos. <sup>(29)</sup>

Nosotros creemos justificado el cribado hormonal en ancianos mediante determinación de TSH. Si ésta estuviese alterada, se determinarían T4 libre, anticuerpos antiperoxidasa y/o antitiroglobulina, para descartar trastornos clínicos y establecer la etiología. También sería preciso el seguimiento de estos ancianos, sobre todo los que presenten valores elevados de autoanticuerpos, por la probabilidad de que desarrollen alteraciones clínicas. <sup>(31)</sup>



## Recomendaciones de siete organizaciones en relación con el cribado de sujetos asintomáticos para disfunción tiroidea <sup>(32-33)</sup>

Organización	Recomendaciones para el cribado
1. American Thyroid Association	Mujeres y varones mayores de 35 años serían examinados cada 5 años
2. American Association of Clinical Endocrinologists	Personas mayores, especialmente mujeres, serían investigadas
3. College of American Pathologists	Mujeres > o igual 50 años serían investigadas si solicitan asistencia médica, todos los pacientes geriátricos serían evaluados al ingreso en el hospital y al menos cada 5 años.
4. American Academy of Family Physicians	Pacientes mayores o igual de 60 años serían investigados.
5. American College of Physicians	Mujeres >50 años o igual, con hallazgo casual de manifestaciones sugestivas de enfermedad tiroidea serían evaluadas.
6. US Preventive Services Task Force	Evidencia insuficiente a favor o en contra del cribado.
7. Royal College of Physicians	Cribado en adultos sanos injustificado.

### Condiciones clínicas que requieren cribado tiroideo <sup>(32)</sup>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Alteraciones de lípidos</li><li>• Insuficiencia cardiaca<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemias</li><li>• Depresión</li><li>• Hipoacusia</li></ul></li><li>• Deterioro cognitivo<ul style="list-style-type: none"><li>• Arritmia</li></ul></li><li>• Disnea de causa no aclarada</li><li>• Derrame pericárdico</li></ul>
--

#### 4.2.6. DECISIONES TERAPEUTICAS

La necesidad de instaurar tratamiento sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo subclínico es controvertida. Las posibles opciones son:

- Iniciar el tratamiento de sustitución hormonal de forma inmediata.
- Controlar las pruebas de función tiroidea e instaurar tratamiento si se produce progresión a hipotiroidismo manifiesto. <sup>(34)</sup>

Debido a que todavía no está suficientemente claro cuál es la mejor opción, el tratamiento debe ser individualizado en cada caso. Las posibles ventajas del tratamiento del hipotiroidismo subclínico incluyen:

1. Prevención de la progresión a hipotiroidismo clínico y de la morbilidad que éste conlleva. Cuando la concentración de



TSH está elevada, el riesgo de desarrollar hipotiroidismo franco es de un 3-5% anual. El riesgo es mayor en mujeres con niveles elevados de TSH y anticuerpos antitiroideos.<sup>(35)</sup>

2. Mejoría del perfil lipídico, reduciendo el riesgo cardiovascular. Algunos estudios han demostrado que los niveles de colesterol total y cLDL son más elevados en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en controles eutiroideos. Un reciente metaanálisis sobre el efecto del tratamiento con tiroxina en sujetos con hipotiroidismo subclínico demostraba una reducción media de 7,9 mg/dl del colesterol total y de 10 mg/dl del cLDL en los pacientes tratados.<sup>(34)</sup>

3. Se ha comprobado que en estos individuos el tratamiento con levotiroxina puede hacer disminuir el tamaño del bocio.<sup>(34)</sup>

4. Mejoría de “síntomas”: astenia, intolerancia al frío, contractilidad miocárdica, estreñimiento.<sup>(36)</sup>

5. Se ha detectado mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con depresión o demencia y una mejoría clínica tras el tratamiento sustitutivo.<sup>(34)</sup>

6. El estímulo prolongado con TSH es un factor en la génesis del carcinoma tiroideo.<sup>(34)</sup>

7. El tratamiento con levotiroxina es sencillo, efectivo y seguro.<sup>(34)</sup>

Por otro lado, los autores que propugnan seguimiento y vigilancia sin tratamiento inmediato se basan en:

1. Esta anomalía puede tener carácter transitorio, puede no desarrollarse nunca un hipotiroidismo manifiesto y, por tanto, los efectos beneficiosos del tratamiento serían inciertos.<sup>(37)</sup>

2. Ausencia de clínica de hipotiroidismo franco.<sup>(37)</sup>

3. Posibilidad de instaurar tratamiento cuando se dé la disminución de T4 libre.<sup>(36)</sup>

4. El tratamiento anticipado tiene el riesgo de ocasionar hipertiroidismo iatrogénico y mayores complicaciones a largo plazo (agravar una enfermedad coronaria subyacente, fibrilación auricular, osteoporosis, etc.) que las derivadas del hipotiroidismo subclínico no tratado<sup>(36)</sup>.

Estos resultados han llevado a la conclusión de que la terapia con levotiroxina está indicada con valores de TSH > 10 mU/l o cuando se objetivan títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa, junto con bocio o síntomas y signos indicativos de hipofunción tiroidea. En el resto de los casos se realizaría medición de TSH y T4 libre cada 6-12 meses, tratando si la TSH supera las 10 mU/l o si disminuye la T4 libre.<sup>(37)</sup>



#### 4.2.7. RECOMENDACIONES

- ✓ Aunque el cribado es controvertido, parece razonable en mayores de 65 años, dada su alta prevalencia, las potenciales consecuencias y la facilidad de su tratamiento. <sup>(38)</sup>
- ✓ Debido a la frecuente conversión del hipotiroidismo subclínico en hipotiroidismo clínico, es conveniente el tratamiento con tiroxina. <sup>(38)</sup>
- ✓ La recomendación más aceptada es administrar terapia sustitutiva, con dosis bajas de levotiroxina, cuando la TSH es mayor de 10 mU/l, aunque cada vez son más los autores que recomiendan bajar este umbral. <sup>(38)</sup>
- ✓ El tratamiento del hipotiroidismo subclínico está más justificado en presencia de anticuerpos antitiroideos, síntomas o signos consistentes con hipotiroidismo leve, hipercolesterolemia o bocio. <sup>(38)</sup>
- ✓ En los ancianos, la dosis inicial recomendada es de 25 µg/día, que se aumentará 25 µg/día cada 4 o 6 semanas hasta alcanzar el “estado eutiroideo” (TSH y T4 libre en rango normal). <sup>(38)</sup>
- ✓ Los pacientes con enfermedad coronaria deben recibir dosis iniciales menores (12,5 a 25 µg/día). <sup>(38)</sup>
- ✓ Debe determinarse la TSH en suero a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, después de cualquier cambio en la dosis y cada año cuando los niveles son estables. Los requerimientos de tiroxina pueden aumentar en el caso de que la enfermedad tiroidea progrese. La dosis estimada es menor que la habitual (50-75 µg/día) <sup>(39)</sup>.
- ✓ Evitar el sobretratamiento, que ocasionaría hipertiroidismo subclínico. <sup>(39)</sup>



## 5. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es elevada en la población general. Un buen número de estudios epidemiológicos de muestras con suficiente número de sujetos analizados han situado la prevalencia de este trastorno entre un 4 y un 10% en la población general y en valores que duplican estas cifras en población anciana. En el estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea realizado recientemente en Colorado, que incluyó a más de 25.000 sujetos y es el más extenso de los realizados hasta la fecha, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población total estudiada fue del 9%.

En la insuficiencia renal crónica (IRC) al igual que en otras enfermedades severas se observa una alteración tanto del eje Hipotálamo-Hipofiso Tiroideo (HHT) como del metabolismo de las hormonas tiroideas a consecuencia de la patología y de la gravedad de la misma. En aquellos pacientes en etapa terminal sometidos a tratamientos sustitutivos, el estado nutricional y su función renal se relacionan con su pronóstico de mortalidad y morbilidad. Los pacientes con Insuficiencia Renal crónica presentan una alta frecuencia de hipotiroidismo en el 28% de los casos. Por lo que se quiere conocer cuál es la frecuencia de pacientes con Enfermedad Renal Crónica en diálisis peritoneal que cursan con Hipotiroidismo Subclínico en el Hospital General Tacuba ISSSTE.



## 6. JUSTIFICACION

Ya que las hormonas tiroideas juegan un papel principal cardiovascular los resultados de los múltiples estudios publicados sobre el efecto del Hipotiroidismo Subclínico en las concentraciones lipídicas y el riesgo cardiovascular son muy variables. Así, se han descrito elevaciones del colesterol total y del asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y de la lipoproteína y un incremento de la mortalidad con factor de riesgo cardiovascular.

Por lo que se pretende favorecer el tratamiento temprano con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico, con factores de riesgo cardiovascular, dislipidemia mixta y reducción de muerte por causa cardiovascular. Se considera una reducción entre el 9 y el 31%.



## **7. OBJETIVO GENERAL**

Conocer si los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en programa de diálisis peritoneal del Hospital General Tacuba ISSSTE cursan con hipotiroidismo subclínico en el período de febrero a mayo del 2016.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Conocer la frecuencia de Hipotiroidismo Primario y Subclínico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en diálisis peritoneal.
- A los pacientes eutiroideos.
- Conocer la frecuencia de hipotiroidismo subclínico por género.
- Conocer si existe alteraciones metabólicas asociadas.
- Conocer la frecuencia de los pacientes que requieren de tratamiento sustitutivo hormonal.



## 8. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

### Diseño y tipo de estudio

- Observacional y descriptivo.

### Población de estudio

- Pacientes integrados al servicio de Diálisis peritoneal en el Hospital General Tacuba ISSSTE.

### Universo de trabajo

- Expedientes clínicos en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal crónica en el servicio de Diálisis Peritoneal.
- Censo de pacientes incluidos en el programa de diálisis peritoneal.

### Criterios de inclusión.

- Pacientes que cuenten con expediente en el hospital.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en KDIGO V y en tratamiento sustitutivo en diálisis peritoneal, durante por lo menos un mes.

### Criterios de exclusión

- Pacientes que cuenten en su expediente clínico con cualquiera de los siguientes datos:
- Antecedente de cirugía de tiroides o administración de yodo.
- Antecedente previo de enfermedad tiroidea.
- Paciente con complicaciones agudas por cualquier causa, en las 6 semanas previas a la toma de perfil tiroideo: infecciones, Insuficiencia Cardíaca, etc.
- Tratamiento con litio o amiodarona.



### Criterios de eliminación

- Pacientes que no acepten la toma de muestra sanguínea para determinación de perfil tiroideo.
- Pacientes que cambien de hospital durante el estudio.
- Pacientes que salgan del programa de diálisis peritoneal.

### Tipo de muestreo:

#### Muestreo probabilístico

- No aplica.

#### Muestreo no probabilístico

- Se seleccionarán todos los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.

### Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

$$n = \frac{(125)(3.8)(0.42)(0.58)}{(0.01)(124) + (3.8)(0.42)(0.58)}$$

$$n = \frac{115.71}{2.16}$$

$$n = 53.56$$

Donde:

N= total de pacientes con enfermedad renal crónica en DPCA. 125

$Z_{\alpha}^2$  = seguridad del estudio. 95%=1.96

p= pacientes con cursan con hipotiroidismo subclínico=0.42

q= pacientes que no cursan con hipotiroidismo subclínico= 0.58

d= precisión. 10% = 0.1

### Muestra:

- Todos los pacientes a quienes se les ha realizado pruebas de función tiroidea durante el periodo de febrero a mayo del 2016, obteniendo una muestra total de 54 pacientes.



### Descripción Operacional de las variables

Variable	Tipo	Unidad de medida	Clasificación
Genero.	Cualitativa		Hombre/mujer
Edad.	cuantitativa	años	Numero
Depuración de creatinina.	Cuantitativa	ml/min	< 15 ml/min
Tratamiento.	cualitativa		Diálisis peritoneal
Niveles séricos de TSH Niveles séricos de T3 total Niveles séricos de T4 total Niveles séricos de T4 libre	Cuantitativa	mU/l	



## **8.1. ASPECTOS ETICOS**

Manejo de los enfermos acorde a la declaración de Helsinki en su última versión, las Guías para la investigación clínica y epidemiológica del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, CIOMS, el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial, el Reporte Belmont, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, Ley Federal de Protección de datos personales en Posesión, de los particulares y la Ley General de Salud.

Se realizara una investigación a pacientes con enfermedad renal crónica, con riesgo mínimo (punción venosa), previo consentimiento informado. En donde se busca el mayor beneficio al paciente, con explicación clara del procedimiento a realizar y las posibles complicaciones derivadas de esta.



## 8.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

México., D.F., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

Mediante la presente, yo:

\_\_\_\_\_ autorizo al Dr. Fernando Sánchez Mata, y al personal que él designe; para que me sea practicado un estudio de: Perfil Tiroideo, mediante punción venosa, cuyos datos obtenidos serán usados para fines de investigación médica.

Así mismo declaro:

1. Estar de acuerdo en participar como sujeto de estudio.
2. Estoy enterado y de acuerdo con que mis datos personales sean tratados con confidencialidad.
3. Se me ha explicado hasta mi satisfacción en que consiste el procedimiento, y entiendo que está libre de riesgos.
4. Estoy consciente de mi poder para retirar este consentimiento en cualquier momento.

ACEPTO

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma Autógrafos

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma Autógrafos

NO ACEPTO

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma Autógrafos

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma Autógrafos



## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Lavado de manos anterior y posterior a la toma de muestras sanguíneas, uso de cubre bocas, de guantes estériles como método de barrera para la toma de muestras sanguíneas, asepsia y antisepsia del sitio de punción. Recolección del material contaminado (gasas, jeringas y punzocortantes) a través de contenedores para material RPBI.

## **8.3 RECURSOS HUMANOS**

- Gabriela Escamilla Flores Realización de búsqueda de pacientes para el protocolo de estudio. Entrevista con cada uno de los pacientes candidatos al tamizaje. Encargado de recabar resultados del tamizaje. Realizador de proyecto de tesis con los resultados obtenidos. 60% del tiempo.
- Dra. Macías Belman Ana Patricia. Revisión periódica de avances en protocolo de estudio. 20% del tiempo
- Dr. Sánchez Mata Fernando. Revisión periódica de avances en protocolo de estudio. 20% del tiempo.

## **RECURSOS MATERIALES**

- Jeringas de 5 ml
- Agujas
- Ligadura
- Algodón
- Contenedor de material infeccioso
- Consentimiento informado
- Cuestionario de antecedentes personales patológicos
- Plumas
- Mesa
- Sillas
- Computadora



## **RECURSOS FINANCIEROS**

Estimación de recursos financieros

institucionales: ninguno

Investigadores:

Material de curación: gasas, torundas.

Agujas y jeringas

Bolsa/bote para RPBI

Plumas

Perfil tiroideo

## **8.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Mes	Septiembre 2015	Octubre 2015	Noviembre 2015	Diciembre 2015	Enero 2016	Febrero 2016	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016
	Búsqueda de bibliografía	Búsqueda de bibliografía	Revisión de protocolo	Screening de pacientes	Toma de muestras	Toma de muestras	Toma de muestras	Recepción de resultados	Recepción de resultados	Revisión de protocolo	Desarrollo de informe final



## **9. MATERIALES Y METODOS**

Un estudio observacional y descriptivo realizado en el Hospital General Tacuba ISSSTE en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en estadio V de KDIGO, en la consulta externa de Diálisis Peritoneal en el periodo comprendido de febrero-mayo del 2016, para investigar Hipotiroidismo Subclínico, mediante Perfil tiroideo y si existe asociación entre los valores metabólicos y la presencia del mismo.

Enfermedad Renal Crónica se definió como una tasa de filtración glomerular menor a 15ml/min/1.732 m<sup>2</sup>.

El protocolo de estudio ha sido aprobado por el comité de investigación y el comité de ética de dicho Hospital y consentimientos informados fueron obtenidos de cada paciente.

Se observaron características demográficas como sexo, edad, e historial médico de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y enfermedad Cardiovascular. Se obtuvieron muestras de sangre de 5 ml y se recolectaron resultados.

Enfermedad Cardiovascular (ECV) se define como una historia de enfermedad coronaria del corazón, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial periférica o apoplejía.

Se analizó la sangre para glucosa, colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol, triglicéridos, triyodotironina (T3), tiroxina (T4) y la hormona estimulante de tiroides (TSH). Nivel de glucosa en sangre se estimaron usando métodos enzimáticos, T3, T4 libre y TSH se midieron mediante el uso de inmunoensayo fluorescente. Del mismo modo, el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos se midieron usando electroforesis.

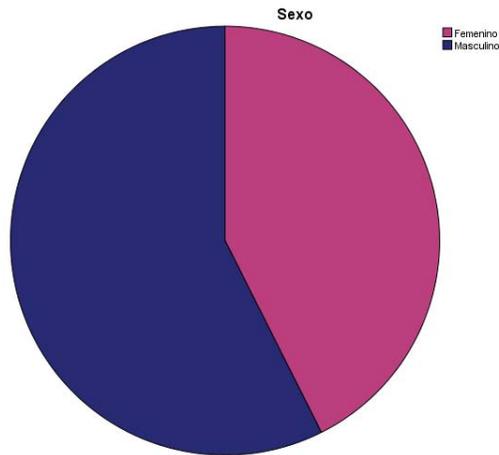
La disfunción tiroidea se consideró si las hormonas tiroideas en los pacientes estaban fuera del rango de referencia, T3 libre (4.0-8.3 pmol/L), T4 libre (9.0 a 20.0 pmol/L) y TSH (0.4-5 mUI/L). Eutiroidismo se consideró si los niveles de hormona tiroidea caen dentro del rango de referencia. El hipotiroidismo manifiesto se definió como la TSH >5 mUI/L y T3 libre <4.0 pmol/L y T4 libre <9.0 pmol/L. El hipotiroidismo subclínico si la TSH >5 mUI/L y T3 libre y T4 libre dentro del rango de referencia. El hipertiroidismo subclínico se define como la TSH <0.4 mUI/L y T3 libre y T4 libre dentro del rango de referencia. Los datos generados a partir del estudio se introdujeron en MS Excel y se analizaron en el programa SPSS versión 20.0.

El tamaño de la muestra fue calculado en 54 pacientes de los cuales tuvieron los siguientes criterios de inclusión: que cuenten con expediente clínico en el Hospital, con edad mayor a 18 años, con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica estadiada en KDIGO V en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal durante por lo menos 1 mes. Se excluyeron pacientes con antecedente de cirugía de tiroides o administración de yodo, antecedente previo de enfermedad tiroidea, con complicaciones agudas, por cualquier causa, en las 6 semanas previas a la toma de perfil tiroideo. Se eliminaron a los pacientes que no aceptaron toma de muestra sanguínea para la determinación de perfil tiroideo, que cambiaron de hospital durante el estudio, que salieron del programa de diálisis peritoneal.

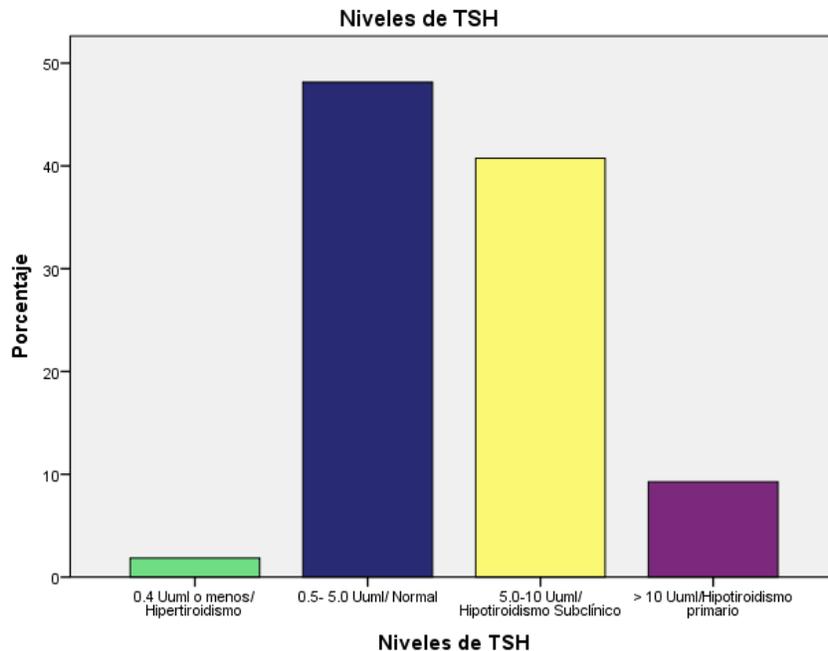


## 10. RESULTADOS

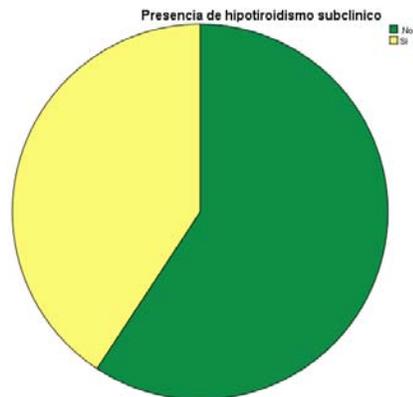
Se incluyeron en la investigación 60 pacientes. Eliminándose de la misma, 6 pacientes por contar con antecedente previo de enfermedad tiroidea, reportándose tamaño total de la muestra de 54 sujetos, de los cuales el 57.4%(31) son hombres y el 42.6%(23) son mujeres.



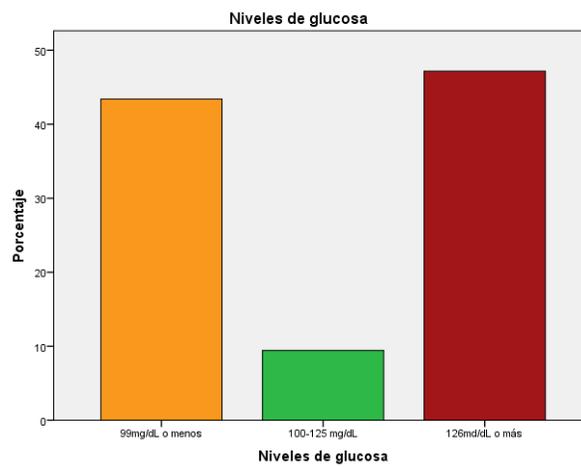
De acuerdo a los valores de TSH, en la población se observó que el 1.9%(1) se encontró con Hipertiroidismo, el 48.1%(26) de la población se encuentra con niveles normales, y el 40.7%(22) tiene diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico, y el 9.3%(5) se encuentra con diagnóstico de Hipotiroidismo primario.



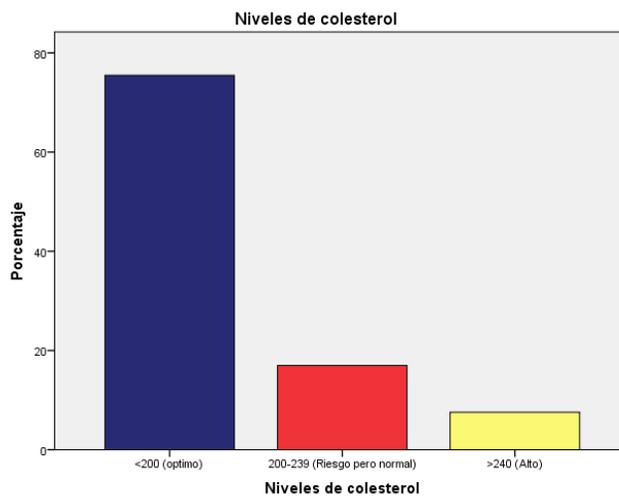
El 40.7% (22) de la población se diagnóstico con hipotiroidismo subclínico.



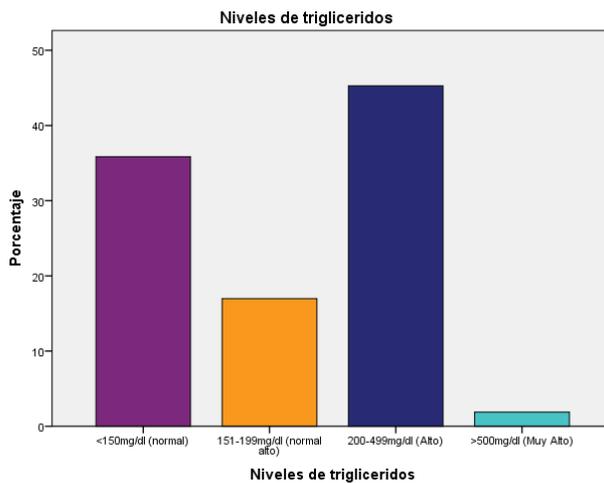
Los niveles de glucosa demostraron que el 43.4%(23) se encuentran con valores normales, el 9.4% (5) se encuentran con riesgo de 100-125mg/dL y el 47.2%(25) con niveles elevados.



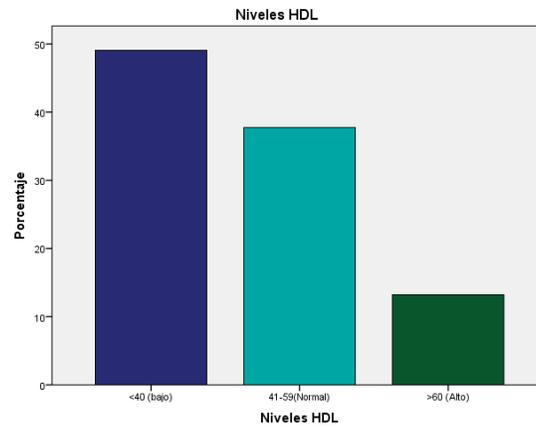
Los niveles de colesterol se encontraban en un nivel optimo 75.5%(40) con riesgo, en rangos normales 17%(9) y con un valor Alto el 7.5%(4).



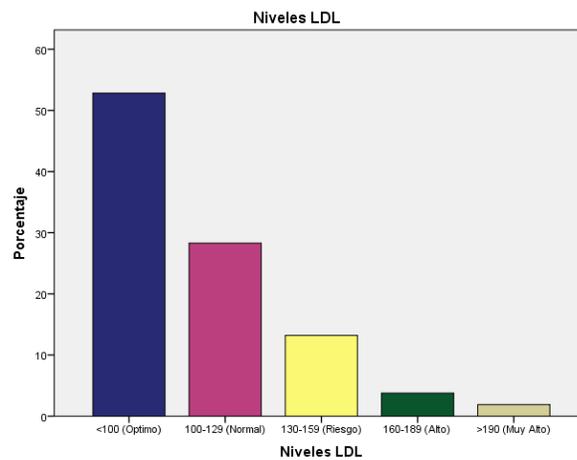
Los niveles de triglicéridos en el 35.8%(19) se encuentran en valor normal, y valor normal alto el 17%(9) y el 45.3% con valor alto y el 1.9%(1) con niveles muy altos.



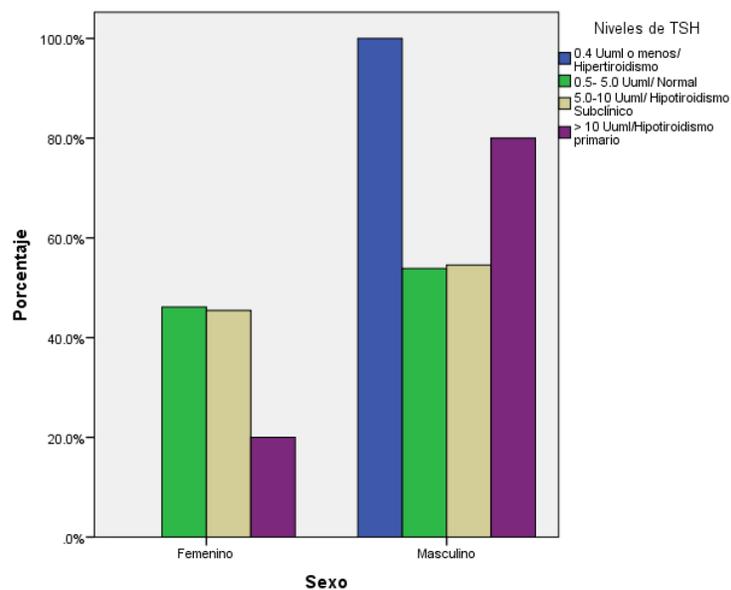
Los niveles de HDL se encontraban bajos en el 49.1%(26), el 37.7%(20) se encontraban con valores normales y el 13.2%(7) con niveles altos.



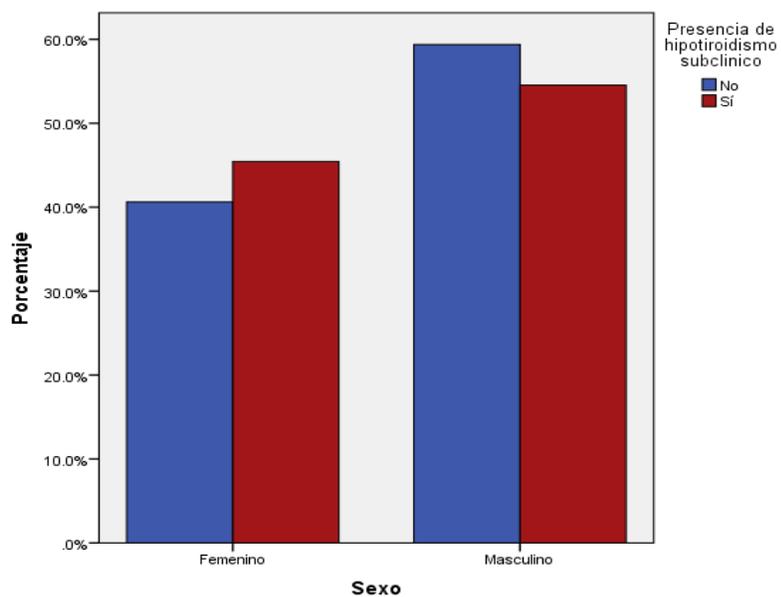
Los niveles de LDL se encontraron con nivel optimo al 52.8%(28), el 28.3%(15) con niveles normales, el 13.2%(7) con niveles de riesgo, el 3.8% con niveles altos y el 1.9% con niveles muy altos.



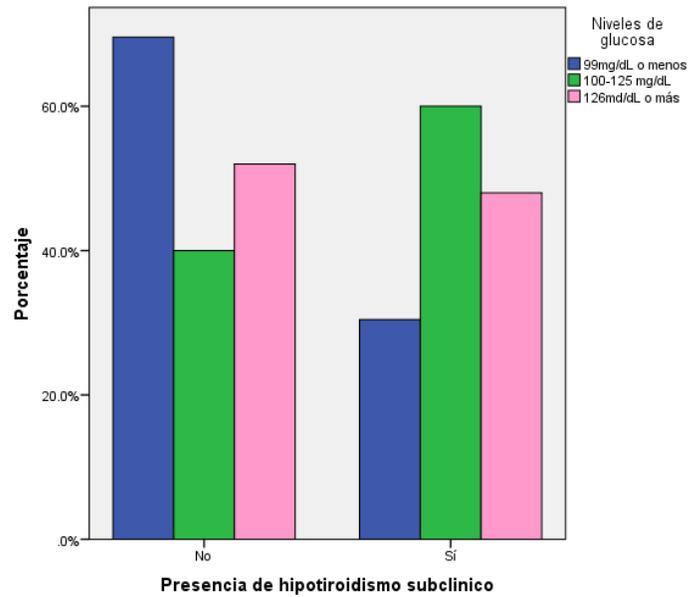
Se realizaron varios cruces entre ellos el genero con diagnóstico, sin embargo no resulto significativa. ( $p=0.574$  y  $\chi^2=1.994$ )



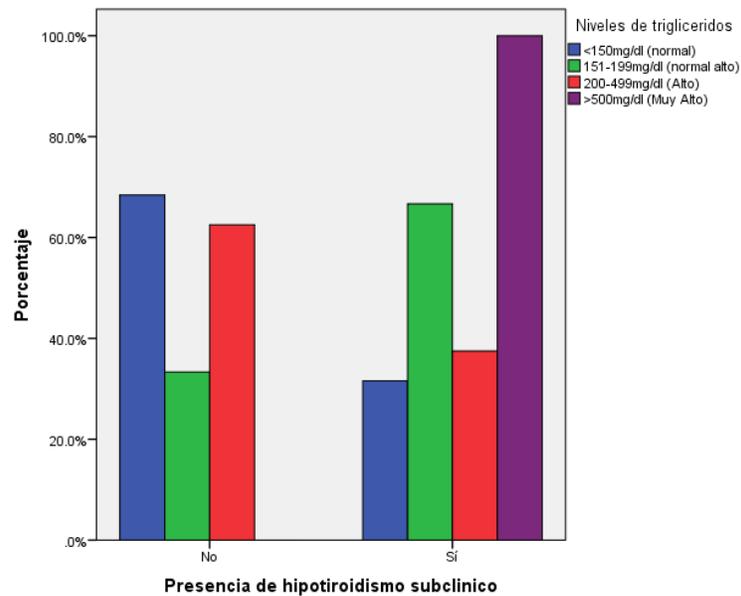
Se realizo la comparación entre presencia de hipotiroidismo subclínico y el género la cual no es significativa. ( $p=0.124$  y  $\chi^2=0.725$ )



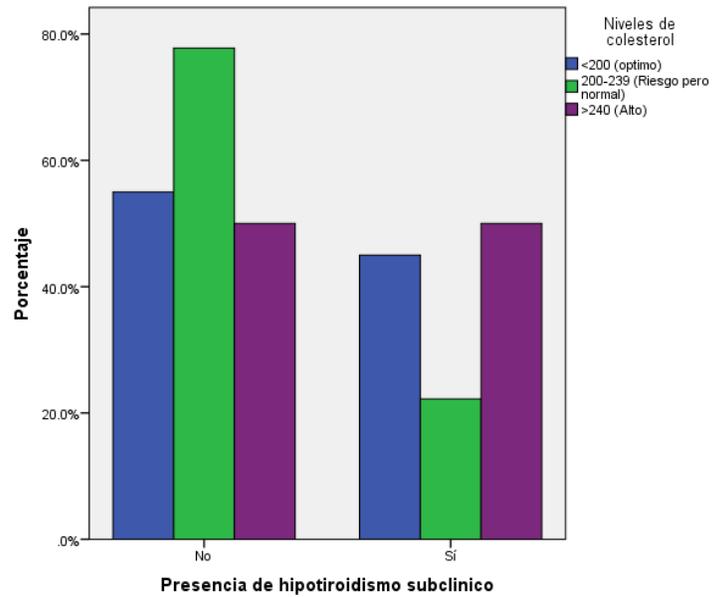
Se realizó también la relación entre los niveles de glucosa y la presencia de hipotiroidismo subclínico. ( $p=2.3$  y  $\chi^2=0.317$ )



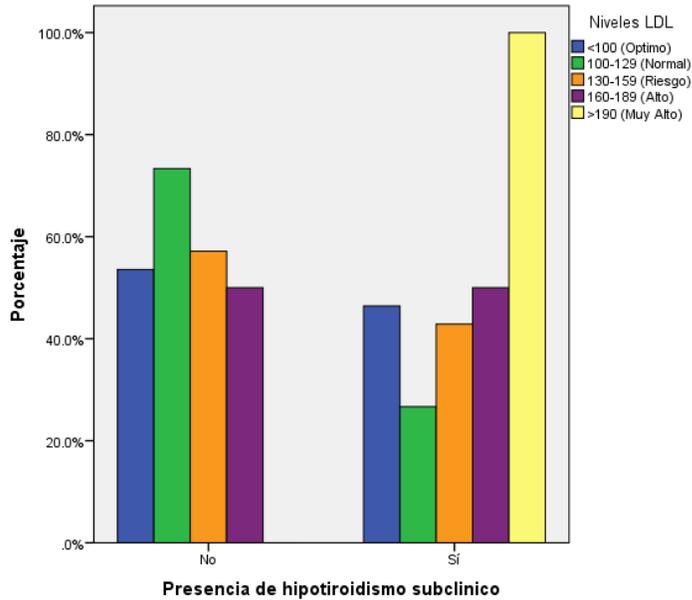
También se realizó la asociación entre los niveles de triglicéridos y la presencia de hipotiroidismo subclínico. ( $p=4.686$  y  $\chi^2=0.196$ )



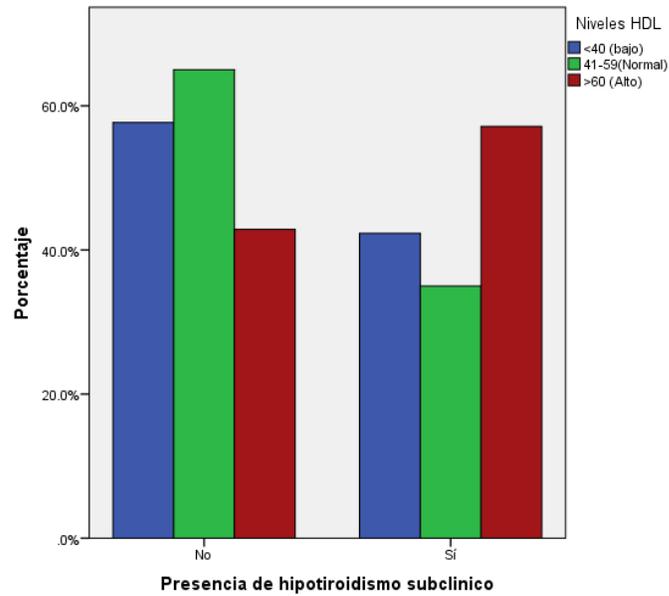
Además se realizó la relación entre niveles de colesterol y de la presencia de hipotiroidismo subclínico. ( $p=1.698$  y  $\chi^2=0.428$ )



Se realizó la relación entre niveles de LDL y de la presencia de hipotiroidismo subclínico. ( $p=3.114$  y  $\chi^2=0.539$ )



Se realizó la relación entre niveles de HDL y de la presencia de hipotiroidismo subclínico. ( $p=1.061$  y  $\chi^2=0.588$ )



Además se corrió U de Mann-Whitney para confirmar o descartar asociación, sin embargo no fueron significativas.

#### Estadísticos

	Glucosa	Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL
U de Mann-Whitney	267.500	262.500	325.500	332.500	313.000
Valor P	.184	.156	.780	.878	.613

## 11. DISCUSION

El presente estudio identifica la disfunción tiroidea que fue encontrada en pacientes con ERC en el 51.9%, siendo la más común el hipotiroidismo subclínico (40.7%), seguido de hipotiroidismo manifiesto (9.3%) y el hipertiroidismo (1.9%). Hemos encontrado una mayor frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes con ERC que lo mostrado por otros estudios, en discordancia a nuestra estadística, el estudio realizado por Khatiwada et al. Nepal, 2015,<sup>(41)</sup> donde se identificó al hipotiroidismo subclínico en el 27.2%, seguido de hipotiroidismo manifiesto en el 8.1% y el hipertiroidismo subclínico en el 3.3%, en cambio un estudio realizado en pacientes en Hemodiálisis, los pacientes del Oeste de Nepal<sup>(42)</sup>, mostraron la prevalencia combinada de hipotiroidismo subclínico y clínico en el 26.6%. En el estudio de Lo et al.<sup>(43)</sup> se encontró que la prevalencia de hipotiroidismo aumenta con niveles más bajos de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) en unidades de ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que se produce en 5.4% de los sujetos con FG mayor que o igual a 90, 10.9% con FG de 60-90, 20.4% con FG 45-59, 23% con FG 30-44, y el 23,1% con FG <30 (p <0,001 para la tendencia). Se informó que el 56% de los casos de hipotiroidismo era subclínico, por lo que es necesario el tamizaje con Perfil Tiroideo en todos los pacientes que cumplan con criterios de ERC de acuerdo a la TFG, para diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>(43)</sup>

En cambio, un estudio realizado por Ng et al. de Taiwan,<sup>(44)</sup> en pacientes con diálisis peritoneal (DP) informó que, 98(80,3%) estaban con eutiroidismo; 19(15,6%) hipotiroidismo subclínico; y 5 (4,1%) hipertiroidismo manifiesto, siendo elevada la tasa de disfunción tiroidea debido a la alta prevalencia de autoinmunidad tiroidea en la población en estudio y la deficiencia de yodo, lo cual se contrapone a los resultados de nuestro estudio, pues encontramos que un 48.1% de los pacientes son eutiroides y el 50% son hipotiroides, sin embargo, la etiología de la alteración tiroidea no fue abordado en nuestro estudio, por lo que se sugiere la búsqueda de etiología autoinmunitaria con medición de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, en pacientes con elevación de TSH y dar seguimiento a los que se encuentran con incremento de los mismos.

En nuestro estudio se realizaron varios cruces entre ellos el género y los niveles de TSH, sin embargo, no resultó significativa (p= 0.574 y Xi<sup>2</sup>= 1.994), se realizó también la comparación entre presencia de hipotiroidismo subclínico y el género la cual no es significativa ( p= 0.124 y Xi<sup>2</sup>=0.725).

El hipotiroidismo subclínico ha sido identificado como un fuerte predictor de la mortalidad, por todas las causas en pacientes con diálisis crónica, progresión en la nefropatía y desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos<sup>(22)</sup>. Un número de estudios han informado de que el hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y aumento significativo de factores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV) y metabólicas<sup>(23,24)</sup>. Debido a que la ERC afecta el metabolismo de las lipoproteínas, que conduce a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y el exceso de LDL, en el presente estudio, se observó que los niveles de colesterol se encontraban en un nivel óptimo 75.5%, en rangos normales 17% y con un valor alto el 7.5%, los niveles de triglicéridos en el 35.8% se encontraron con valor normal, valor normal alto el 17% y el 45.3% con valor alto, el 1.9% con niveles muy altos, los niveles de HDL bajos en el 49.1%, el 37.7% valores normales y el 13.2% con niveles altos. Los niveles de LDL en nivel óptimo el 52.8%, el 28.3% con niveles normales, el 13.2% con niveles en riesgo y el 3.8% con niveles altos, el 1.9% con niveles muy altos. En discordancia a nuestra estadística en el estudio de Nepal,<sup>(41)</sup> se informó la dislipidemia en un número significativo de pacientes con ERC caracterizado por hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, LDL indeseable e hipertrigliceridemia, observándose en 34.4, 34.1, 35 y 36.6% de los pacientes, respectivamente. En el estudio de Katmandú<sup>(45)</sup>, estuvo presente la hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, LDL alto e hipertrigliceridemia en 33.75, 32.5, 38.03 y 35.58% de pacientes con ERC, siendo ambos estudios de estadística similar. Esto, asociado a que durante los



estudios antes comentados se excluyeron a los pacientes que se encontraban con uso de hipolipemiantes, lo que no ocurrió en nuestro caso. Se realizó entonces la asociación de los niveles de triglicéridos y la presencia de hipotiroidismo subclínico ( $p=4.686$  y  $\chi^2=0.196$ ), así como de colesterol ( $p=1.698$  y  $\chi^2=0.428$ ) y niveles de LDL ( $p=3.114$  y  $\chi^2=0.539$ ), además se corrió la U de Mann-Whitney para confirmar o descartar asociación, las cuales no fueron significativas.

Se ha propuesto que la presencia de fenómenos tales como inflamación o pérdida de energía, pueden alterar significativamente la relación entre los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad en la población de los pacientes con ERC; siendo fundamental el manejo integral de las alteraciones lipídicas y tratamiento temprano, para disminuir factores de riesgo cardiovascular. <sup>(19+24)</sup>

Por lo que en nuevos estudios se debería de explorar el potencial mecanismo causal a través del cual la ERC puede estar asociada con un aumento de la TSH y la función tiroidea reducida, incluyendo las posibles funciones de la autoinmunidad y el exceso de yodo, así como el mecanismo de la dislipidemia en pacientes con ERC.



## **12. CONCLUSIONES**

- En resumen, el presente estudio halla que la disfunción tiroidea es muy común en pacientes con ERC.
- El hipotiroidismo subclínico representa el mayor porcentaje como disfunción tiroidea.
- El desarrollo de hipotiroidismo subclínico en la ERC aumento el riesgo cardiovascular.
- Se revela a la dislipidemia como un trastorno común en la ERC.
- La dislipidemia más frecuentemente asociada fue hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL.
- No hay una relación entre desarrollo de hipotiroidismo subclínico y género.



### **13. BIBLIOGRAFIA.**

1. J. Pámanes González, et al. Frecuencia de alteración de los niveles de hormonas tiroideas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. *Gaceta Médica de México*. 2014;;150 Suppl 2:222-7
2. Melillo C.M. y Suescun M.O. Niveles de Tirotrófina y Hormonas Tiroideas en el Paciente Renal Crónico en Hemodiálisis. *Revista Argentina de Endocrinología Y Metabolismo*. 2010. Vol. 47. No. 3: 5-17
3. Melillo C.M. Y Suescun M.O. Evaluación De Las Hormonas Tiroideas Como Predictores De Riesgo En La Insuficiencia Renal Crónica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2010. Resúmenes de trabajos 1: 1-1
4. Nananda F, Martin I., Gilbert H. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA* 2004, 291:239-243
5. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:245-64.
6. Krawiec L; Juvenal G; Pisarev M. Tiroides: Bases Fisiológicas. Fascículo 6. *Fisiopatología Endocrinológica: Bioquímica y Métodos Diagnósticos*. Química Montpellier; 2005
7. JA.F. Tresguerres & Co. *Fisiología humana* 11o edición. Editorial: Mc Graw-Hill; 76:969-977
8. Guyton & Hall. *Tratado de fisiología médica* 13o edición . Editorial: Elsevier Saunders;79:985-990
9. Gangog W. 2004. *Fisiología Médica. El Manual Moderno*. 18ª edición. México, D.F. pp 349-363, 365-387, 389-415, 417-430.
10. Jameson L. 2006. *Principios de endocrinología*. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ. *Harrison Principios de Medicina Interna*. McGrawHill. 16ª edición. México. p 11011.
11. Gómez G, Ruiz R. Hipotiroidismo. *Med Int Mex*. 2010;26(5):462-71.
12. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-534
13. Nananda F, Martin I., Gilbert H. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA* 2004, 291:239-243
14. García de Francisco S, Taboada Taboada M, Alvarez Vega P. Disfunción tiroidea subclínica. *Medifam* 2001;11:253-264.
15. Arrivie J, Sbragia P, Denizot A, Paganelli F, Oliver C. Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism *Rev Med Interne*. 2004;25:207-16.
16. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction of the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-914.
17. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:439-45
18. Charge ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996; 6: 391-5.
19. Rao MB, Bay WH, George JM, Hebert LA. Primary hypothyroidism in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1986;25(1):11-4.
20. Wha E, Young J, Tae Y, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):908-13.
21. Beyer IW, Karmali R, Demeester Mirkine N. Serum creatinine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1998;8:1029-31.
22. García Sáez J, Carvajal Martínez F, González fernández P, Navarro Despaigne D: Hipotiroidismo subclínico. Actualización. *Rev Cubana Endocrinol* 2005;16:no.3 ISSN 1561- 2953
23. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides. *Rev Cubana Endocrinol* 2004;15:50-72.
24. Woeber K. Update on the Management of hyperthyroidism and hypothyroidism *Arch Intern Med*. 2000;160:1067-71.
25. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2993-3001.
26. Escobar-Morreale HF. Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión crítica. *Endocrinol y Nutr* 2001;48:78-81.
27. ATA Guidelines for detection of thyroid disease. *Ann Intern Med*. 2000;132:9-17



- Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004;140:125-127.
27. Razvi S, Ingoo L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb 13 (ahead of print).
  28. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Guías de práctica clínica sobre la prevención de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1-49
  29. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 1996;276: 285-92.
  30. Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: cos- ponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18 988-1028
  31. Frías López MC, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, So- lera Albero J, Celada Rodríguez A, Lopez Cara MA, Galvez A. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2011;26:1355-1362
  32. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585-90.
  33. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131
  34. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double- blind cross-over 12-month study of L- thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 1988;29(1):63-75.
  35. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med.* 1996;11(12):744-749.
  36. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthy- roidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-9.
  37. Gharib H, Tuttle RM, Bassin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2004;10:497-501.
  38. Wallace K, Hofmann MT. Thyroid dysfunction: How to manage overt and subclinical disease in older patients. *Geriatrics* 1998; 58: 32-8.
  39. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-469.
  40. Shantha GPS, Kumar AA, Bhise V, Khanna R, Sivagnanam K, Subramanian KK. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with end-stage renal disease and the role of serum albumin: a cross-sectional study from South India. *Cardiorenal Med.* 2011;1(4):255-60.
  41. Khatiwada S, Gelal B, Shakya PR, Lamsal M, Baral N. Urinary iodine excretion among Nepalese school children in Terai Region. *Indian J Pediatr.* 2015. doi:10.1007/s12098-015-1755-x.
  42. Paudel K. Prevalence and clinical characteristics of hypothyroidism in a population undergoing maintenance hemodialysis. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4):MC01-4.
  43. 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(3):1047-52.
  44. Ng YY, Wu SC, Lin HD, Hu FH, Hou CC, Chou YY, et al. Prevalence of clinical and subclinical thyroid disease in a peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int.* 2012;32(1):86-93.
  45. Poudel B, Yadav BK, Jha B, Raut KB. Dyslipidaemia in chronic kidney disease in Nepalese population. *Mymensingh Med J.* 2013;22(1):157-63.

