



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

ASOCIACIÓN ENTRE LA TASA DE FILTRADO
GLOMERULAR ESTIMADA Y NIVELES DE HORMONAS
TIROIDEAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL 1° DE OCTUBRE.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DIANA CAROLINA HANESSIAN DE LA GARZA

ASESORES:
DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ
DR. JESÚS ALEJANDRO IBARRA GUILLÉN



CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

ASOCIACIÓN ENTRE LA TASA DE FILTRADO
GLOMERULAR ESTIMADA Y NIVELES DE HORMONAS
TIROIDEAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL 1° DE OCTUBRE.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DIANA CAROLINA HANESSIAN DE LA GARZA

ASESORES:
DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ
DR. JESÚS ALEJANDRO IBARRA GUILLÉN



CIUDAD DE MÉXICO 2021

Aprobación de Tesis

Coordinadora de Enseñanza e Investigación

Dra. Celina Trujillo Esteves

Jefatura de Investigación

Dr. Miguel Martín Acuña Lizama

Profesor Titular del curso de la especialidad

Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillén

Profesor adjunto de la especialidad

Dra. Guadalupe Laguna Hernández

Asesor de Tesis

Dra. Amalia Gloria Mota Hernández

Asesor de Tesis

Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillén

Agradecimientos

A mis padres, por su apoyo incondicional, por creer siempre en mí, incluso cuando el camino se hacía más difícil, sin ustedes esto no sería hoy una meta más cumplida. Todos los años de formación son gracias a ustedes y para ustedes, por enseñarme que la meta la pongo yo, gracias por todo.

A Vicky, por ser siempre mi ejemplo a seguir, por enseñarme que la meta es el cielo y que la distancia no es un obstáculo. A Samuel, que te inspire a ser tan grande como tú te lo propongas y que las estrellas son tu límite.

A César, mi compañero de camino, por caminar conmigo todos los días de esta meta, desde el día uno de la carrera y creer que juntos podemos ser lo que nos propongamos, por estudiar y desvelarte conmigo, por viajar juntos para acompañarnos en cada etapa por la que la medicina nos ha llevado, diferentes estados y países, pero siempre juntos.

A mis asesores de tesis, Dra. Amalia Gloria Mota Hernández, por aceptar el proyecto y guiarme para convertir las palabras en una tesis para conseguir el objetivo y aspirar a la subespecialidad en Nefrología. Al Dr. Alejandro Ibarra por el aprendizaje durante la etapa de formación de residente para llegar a ser internista. Al Dr. Miguel Acuña, por ser un ejemplo de lo que un residente debe ser, muestra de compañerismo y mentor, por ser un tutor que me guió cuando más lo necesitaba y por creer en mí. Gracias.

A todos los compañeros que la residencia me permitió conocer, porque sin amigos la residencia no sería posible.

Índice

| | |
|---|----|
| Aprobación de Tesis | 4 |
| Agradecimientos..... | 5 |
| Índice..... | 6 |
| Lista de Figuras y cuadros..... | 8 |
| Resumen | 9 |
| Palabras clave: | 9 |
| Abstract..... | 10 |
| Keywords:..... | 10 |
| Introducción..... | 11 |
| Abreviaturas | 12 |
| Antecedentes | 13 |
| Efectos de las hormonas tiroideas en el desarrollo renal..... | 14 |
| Efectos de las hormonas tiroideas en la Fisiología renal..... | 14 |
| Efectos de Disfunción tiroidea en el riñón: Hipotiroidismo..... | 15 |
| Enfermedad renal crónica y Disfunción tiroidea..... | 16 |
| Hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular..... | 18 |
| Función endotelial y vascular..... | 19 |
| Mortalidad | 20 |
| Material y métodos..... | 20 |
| Criterios de inclusión..... | 20 |
| Criterios de exclusión..... | 21 |
| Criterios de eliminación | 22 |
| Resultados. | 22 |
| Composición de la muestra..... | 22 |
| KDIGO..... | 25 |
| Hormona estimulante de tiroides..... | 25 |
| Discusión | 28 |
| Conclusión..... | 29 |
| Perspectivas y propuestas..... | 30 |

Bibliografía 31

Lista de Figuras y cuadros

Figura 1: Selección de pacientes.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Tabla 2: Dinámica de la TFGe en la muestra.

Gráfica 1: Edad de los pacientes por grupos etarios.

Gráfica 2: Estadio clínico KDIGO.

Gráfica 3: Determinaciones de TSH.

Gráfica 4: Número de determinaciones de TSH alteradas en relación a estadio KDIGO.

Resumen

Las alteraciones tiroideas son un grupo de enfermedades endocrinas con una alta incidencia y prevalencia. A nivel mundial la prevalencia de hipotiroidismo primario varía entre 0.1 a 2%, es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres y aumenta a un 7-10% en mayores de 60 años. El hipotiroidismo genera alteraciones en diferentes sistemas, siendo uno de los más importantes el sistema cardiovascular produciendo un aumento en la morbi-mortalidad. Por otro lado, la enfermedad renal crónica es una patología con una alta prevalencia, incidencia y con tendencia al alza en el mundo, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de mortalidad. En años recientes se ha estudiado una relación importante entre enfermedad renal crónica e hipotiroidismo. Con el propósito de buscar factores modificables cardiovasculares en la enfermedad renal crónica, se ha estudiado al hipotiroidismo, encontrando una mayor incidencia a menor tasa de filtrado glomerular, sin embargo, en muchos casos no se diagnóstica, debido a que los síntomas pueden enmascarar con los síntomas propios de la uremia y desnutrición. Nuestro objetivo fue determinar una correlación en pacientes mexicanos con los niveles de hormonas tiroideas y la tasa de filtrado glomerular estimada en pacientes con enfermedad renal crónica estadios KDIGO 3a, 3b 4 y 5. Se realizó un estudio observacional, analítico, retrolectivo, transversal y descriptivo, en base a expedientes de pacientes que acudieron a consulta de Nefrología en abril del 2021. Finalmente se demostró una relación entre la Hormona estimulante de tiroides y la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), siendo un aumento de dicha hormona a menor TFGe, también se evidenció que nuestra población es en su mayoría adultos mayores entre los 65-74 años, sin embargo, se descartó que esto influyera en la relación entre TFGe y TSH.

Palabras clave:

Hormona estimulante de tiroides, Tasa de filtrado glomerular estimada, enfermedad renal crónica, tiroides.

Abstract

Thyroid disorders are a group of endocrine diseases with a high incidence and prevalence. Worldwide, the prevalence of primary hypothyroidism varies between 0.1 to 2%, is 10 times more frequent in women than in men, and increases to 7-10% in those over 60 years of age. Hypothyroidism generates alterations in different systems, one of the most important being the cardiovascular system, producing an increase in morbidity and mortality. On the other hand, chronic kidney disease is a pathology with a high prevalence, incidence and trend in the world, with cardiovascular diseases being the main cause of mortality. In recent years, an important relationship between chronic kidney disease and hypothyroidism has been studied. In order to search for modifiable cardiovascular factors in chronic kidney disease, hypothyroidism has been studied, finding a higher incidence at a lower glomerular filtration rate, however, in many cases it is not diagnosed, because the symptoms can be masked by the symptoms of uremia and malnutrition. Our objective was to determine a correlation in Mexican patients with thyroid hormone levels and the estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease stages KDIGO 3a, 3b, 4 and 5. An observational, analytical, retrolective, cross-sectional and descriptive study was carried out, based on records of patients who attended the Nephrology consultation in April 2021. Finally, a relationship between thyroid stimulating hormone and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was demonstrated, with an increase in hormone at a lower eGFR, It was also evidenced that our population is mostly older adults between 65-74 years, however, it was ruled out that this influenced the relationship between eGFR and TSH.

Keywords:

Thyroid Stimulating Hormone, Estimated Glomerular Filtration Rate, Chronic Kidney Disease, Thyroid.

Introducción

Existen estudios que han demostrado que existe una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea (en particular hipotiroidismo) en paciente con Enfermedad renal crónica (ERC) y Enfermedad renal terminal (ERT) en comparación con el resto de la población¹⁻⁶; sin embargo, muchos casos de hipotiroidismo no son diagnosticados en dichas patologías debido a la superposición con los síntomas urémicos o por la coexistencia de comorbilidades².

El mecanismo por el cual se asocia el hipotiroidismo con la ERC, se mantiene incierto a pesar de los estudios realizados. Se ha planteado la hipótesis de que la ER puede predisponer a trastornos de la hormona tiroidea debido a enfermedades no tiroideas, malnutrición, inflamación, retención de yodo, acidosis metabólica, medicamentos, deficiencias minerales (por ejemplo, selenio) y exposición a procedimientos dialíticos⁷. Otras hipótesis sugieren que el daño hipotiroideo se genera a través de alteraciones en la estructura y hemodinámica renal⁷.

Los estudios realizados en la población general, han demostrado que el hipotiroidismo se asocia con un aumento en la morbi-mortalidad debido a los efectos que genera en la contractilidad cardíaca, las resistencias vasculares, disfunción endotelial y aterosclerosis⁸. En los pacientes con ERC y ERT la principal causa de mortalidad es por enfermedades cardiovasculares, siendo casi el 50% de las muertes, la mayoría de éstos son debido a enfermedad coronaria vascular, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita. El interés de buscar factores de riesgo cardiovasculares modificables ha provocado un interés creciente en el hipotiroidismo como predictor de resultados adversos en la población con enfermedad renal crónica.

Abreviaturas

CKD EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.(por sus siglás en inglés)

DP: Diálisis peritoneal.

ER: Enfermedad renal.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ERT: Enfermedad renal terminal.

HD: Hemodiálisis.

ICC: Insuficiencia cardíaca crónica

IMC: Índice de masa corporal

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.(por sus siglás en inglés)

T3: Triyodotironina total.

T3L: Triyodotironina libre.

T4: Tiroxina total.

T4L: Tiroxina libre.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada.

TSH: Hormona estimulante de tiroides.

TCP: Túbulo contorneado proximal.

Antecedentes

A nivel mundial, la prevalencia de hipotiroidismo primario varía entre 0.1 a 2%, es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres y aumenta de un 7 a 10% en mayores de 60 años. En cuanto a la incidencia anual, se ha reportado de 3.5 por 1,000 en mujeres y de 0.6 por 1,000 en hombres, en la cohorte de Whickham. Con respecto al hipotiroidismo subclínico, se reporta una incidencia de 3 a 9% a nivel mundial, aumentando hasta un 10% en mujeres mayores de 55 años y hasta un 20% en mayores de 65 años. México tiene una prevalencia de hipotiroidismo primario del 1%, siendo de 3 a 8% para hipotiroidismo subclínico¹⁵

El hipotiroidismo se define como un aumento en los niveles de TSH y un nivel bajo o normal (subclínico) de T4. Usando estos criterios, los estudios epidemiológicos sugieren que la prevalencia de hipotiroidismos en enfermedad renal crónica, pacientes en Hemodiálisis (HD) y pacientes con diálisis peritoneal (DP) es mayor.

Un estudio realizado en 12,623 participantes en el “Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)” arrojó que existe una prevalencia creciente de hipotiroidismo (TSH >4.5 mIU/L o en tratamiento hormonal con levotiroxina) con la siguiente relación:

| Prevalencia de Hipotiroidismo | Tasa de filtrado glomerular |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| 5.4% | >90 |
| 10.9% | 60-89 |
| 20.4% | 45-59 |
| 23% | 30-44 |
| 23.1% | <30 |

Connie M. Rhee, Gregory A. Brent, Csaba P. Kovesdy, Offie P. Soldin, Danh Nguyen, Matthew J. Budoff, Steven M. Brunelli, Kamyar Kalantar-Zadeh; Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 30, Issue 5, 1 May 2015, página 725.

Estudios transversales mundiales han arrojado, que mayor TSH se asocia con menor TFGe y mayor prevalencia de ERC⁶ independientemente de la edad, género, IMC, tabaquismo o comorbilidades.

Efectos de las hormonas tiroideas en el desarrollo renal.

Las hormonas tiroideas influyen en la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Los estudios en ratas neonatales han demostrado el efecto acelerador de las hormonas tiroideas en el desarrollo renal⁹. El estado de la hormona tiroidea afecta el funcionamiento de la masa renal (Medido como la masa renal en relación con masa corporal), donde el hipotiroidismo disminuye dicha relación mientras que el hipertiroidismo la aumenta. Sin embargo, el hipertiroidismo severo resulta en el catabolismo de proteínas y por lo tanto en atrofia renal. Aunado a esto, los recién nacidos con hipotiroidismo congénito tienen mayor incidencia de anomalías renales congénitas¹⁰. Las hormonas tiroideas también influyen en la función renal neonatal. El estado de la hormona tiroidea perinatal afecta a las enzimas del metabolismo de la energía mitocondrial en las células de los túbulos contorneados proximales (TCP). Hay un aumento en la actividad del cotransportador de Na-P (NaPi), en el intercambiador de Na-H (NHE), así como la ATPasa de Na/K⁸ en el TCP. Por lo tanto, las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en el desarrollo renal y en la función renal temprana¹¹⁻¹⁴.

Efectos de las hormonas tiroideas en la Fisiología renal.

Las hormonas tiroideas afectan la función renal por efectos prerrenales y efectos en el parénquima. Los efectos prerrenales son mediados por el efecto de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular y el flujo arterial renal. Por otro lado, los efectos directos renales son mediados en la tasa de filtrado glomerular, los procesos de secreción tubular y los procesos de reabsorción así como la influencia hormonal en la fisiología tubular renal⁷.

Las hormonas tiroideas afectan el aclaramiento renal de la carga de agua por sus efectos sobre la TFG¹⁶. La primacía de la Na/K ATPasa en el transporte de solutos del TCP es bien conocida. Las hormonas tiroideas influyen en la reabsorción de Na en el TCP principalmente al aumentar la actividad de la ATPasa de Na/K¹⁷ y la permeabilidad

tubular del potasio¹⁸. La reabsorción tubular de calcio se ve afectada de manera similar, pero no la del magnesio¹⁹. Las hormonas tiroideas también regulan los receptores adrenérgicos y la activación dopaminérgica de las células tubulares renales²⁰. Se ha demostrado que afectan el eje renina-angiotensina-aldosterona por la regulación adrenérgica, y por liberación de renina²¹⁻²², además de influir en la actividad de la angiotensina²³.

Efectos de Disfunción tiroidea en el riñón: Hipotiroidismo.

El flujo renal se reduce durante el hipotiroidismo por disminución del gasto cardíaco (efecto cronotrópico e inotrópico negativos), aumento de las resistencias vasculares periféricas, vasoconstricción intrarrenal y disminución de la respuesta renal a vasodilatadores. Aunado a esto, el hipotiroidismo genera cambios en la estructura glomerular, como adelgazamiento de la membrana basal glomerular y expansión de la matriz mesangial, lo que en conjunto contribuye a disminuir el flujo arterial renal⁷.

La capacidad de transporte tubular se reduce y la actividad de Na/K ATPasa se reduce inicialmente en los túbulos proximales y más tarde en casi todos los segmentos de la nefrona²⁴. Además, la actividad del intercambiador Na-H también se reduce en el hipotiroidismo²⁵; Por lo tanto, hay una reducción en la reabsorción de sodio y bicarbonato. Un aumento en la pérdida de sodio y bicarbonato en la orina da como resultado una acidificación urinaria defectuosa. La disminución de la capacidad de reabsorción tubular también produce incapacidad para mantener la hipertonicidad medular, la cual es la principal fuerza impulsora detrás de la concentración urinaria. La pérdida de la hipertonicidad medular en el hipotiroidismo ocasiona una alteración de la capacidad de concentración urinaria del riñón²⁶. El hipotiroidismo también provoca un aumento reversible en la sensibilidad de vasopresina (hormona antidiurética o ADH) de los conductos colectores, lo que aumenta la reabsorción de agua libre. Sin embargo, el aumento de la retención de líquidos es incapaz de suprimir al máximo la ADH en el hipotiroidismo²⁹, la resistencia de la respuesta hipofisaria a una mayor retención de líquidos conduce a una actividad continua de ADH y una mayor retención de agua libre. El hipotiroidismo produce un bajo gasto cardíaco que desencadena los barorreceptores carotídeos y, por consiguiente, aumenta la secreción no osmótica de ADH²⁸. En

algunos pacientes, el sodio urinario no es tan bajo como se esperaría con un gasto cardíaco reducido, en estos pacientes, es posible que la secreción de ADH se considere inadecuada. La reducción de la TFG, la reducción de la reabsorción de sodio y el aumento de la secreción de ADH y la supersensibilidad a ADH renal, mediadas en el aclaramiento de agua libre alterada contribuyen a la hiponatremia en el hipotiroidismo²⁹. La hiponatremia es dos veces más común entre los pacientes con hipotiroidismo con creatinina sérica elevada que entre los que tienen creatinina sérica normal.

Es importante mencionar que el hipotiroidismo per se, genera un aumento en la creatinina sérica debido a la disminución de la tasa de filtrado glomerular, así como por posible miopatía y rabdomiólisis. Existe una reducción de los niveles séricos de cistatina C (Biomarcador de la función renal) en el hipotiroidismo debido a la disminución de la producción, consecuencia de la disminución en el metabolismo celular. Ambos cambios son reversibles con el tratamiento del hipotiroidismo. El hipotiroidismo también genera un aumento en la permeabilidad a las proteínas en la membrana glomerular, la consecuente proteinuria suele preceder a la reducción de la TFG en el hipotiroidismo³⁰.

Enfermedad renal crónica y Disfunción tiroidea.

Existen diversos mecanismos por los cuales el hipertiroidismo puede derivar o acelerar el daño renal hacia enfermedad renal crónica, sin embargo, el hipotiroidismo propiamente no contribuye a la progresión hacia ERC, excepto por la disminución de la tasa de filtrado glomerular, sin embargo, como habíamos mencionado antes, la sustitución hormonal mejora la TFG en pacientes con ERC.

El hipotiroidismo primario (no autoinmune) se observa comúnmente en pacientes con ERC. Especialmente, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico aumenta de manera consistente con la disminución de la TFG³¹. La anomalía más temprana y más común de la función tiroidea en pacientes con ERC es un nivel bajo de T3 (especialmente el T3 total que el T3 libre)³², este "síndrome de T3 bajo" ocurre en la ERC debido a varias razones: ayuno, acidosis metabólica crónica y la desnutrición crónica, lo cual provoca afectación de la desyodación de la yodotironina, así como la unión a proteínas de T3,

reduciendo la conversión periférica de T4 a T3 y su unión a proteínas. Además, las citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) - α y la interleucina (IL) -1, inhiben la expresión de la 5'-deiodinasa tipo 1, que es responsable de la conversión periférica de T4 a T3³³. También, el manejo renal inadecuado del yodo aumenta los niveles séricos de yodo, causando un efecto prolongado de Wolff-Chaikoff³⁴; la importancia clínica de este síndrome T3 es controvertida. Los niveles bajos de T3 (especialmente el T3 total y el T3 no libre) en pacientes con ERC se han correlacionado con niveles más altos de marcadores de inflamación [proteína C reactiva altamente sensible (hsCRP), IL-6, etc., desnutrición (prealbúmina más baja, IGF-1), aumento de la disfunción endotelial, función cardíaca más deficiente, disminución de la supervivencia y aumento de mortalidad por causas cardiovasculares en algunos estudios³³⁻³⁵. Algunos de estos estudios tuvieron poca capacidad para detectar estas asociaciones o no excluyeron a los factores de confusión de manera adecuada³⁶; En algunos otros estudios, el bajo T3 libre y no el nivel total de T3 se asocia con un aumento de la mortalidad³⁷, Sin embargo, otros estudios han demostrado que los niveles de T3 libres pueden no estar asociados con la mortalidad a largo plazo en pacientes con ERC en diálisis.

Estudios posteriores han demostrado niveles bajos de T4 en muchos pacientes con Enfermedad renal crónica, aunque los niveles de T4 pueden variar mucho, de ser bajos o estar normales, puede ser debido principalmente a una alteración en la proteína de unión a T4 en ERC. El perfil tiroideo es similar al que se observa en muchos pacientes con enfermedad no tiroidea. Las modificaciones dentro del eje HPT se caracterizan típicamente por la presencia de bajos niveles de triyodotironina total (T3), dando lugar al término «síndrome de T3 baja». Pacientes enfermos con baja T3 sérica son considerados como clínicamente eutiroideos, y como consecuencia surge la expresión «síndrome del eutiroideo enfermo». Sin embargo, «enfermedad no tiroidea» es actualmente el término que se utiliza más comúnmente para describir los cambios típicos en las concentraciones de hormona tiroidea (HT) que pueden surgir después de cualquier enfermedad aguda o crónica que no es causada por una anomalía intrínseca en la función de la tiroides³⁹.

Debido a las concentraciones séricas bajas de T4 se llegó a considerar un estado de enfermedad no tiroidea (ENT) en los enfermos renales crónicos, sin embargo, a diferencia de la ENT, en la enfermedad renal crónica no hay aumento en los niveles totales de rT3. Esto se debe a una mayor redistribución de rT3 en espacios extravasculares e intracelulares. En algunos pacientes, debido a una alteración del aclaramiento renal, los niveles de rT3 libre pueden estar ligeramente elevados. Otra diferencia con respecto a otras ENT es que los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) están elevados en la ERC. Sin embargo, la TSH se libera en respuesta a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH, por sus siglas en inglés) en pacientes con enfermedad renal crónica, lo que indica alteraciones hipofisarias en la uremia. Además, el ritmo circadiano de la TSH y su glicosilación se altera en la ERC, comprometiendo su actividad.

Por lo tanto, los pacientes con ERC tienen niveles bajos de T3 y niveles normales o reducidos de T4, y en consecuencia aumentan la TSH y aumentan el volumen de la glándula tiroides. Estos mecanismos probablemente reflejan la adaptación fisiológica del cuerpo a la ERC para reducir la proteína nitrogenada, por reducción del catabolismo proteico y la carga de residuos nitrogenados. La reducción de los niveles de T3 y las complicaciones asociadas sin aumento de rT3, la reducción de los niveles de T4 libre junto con un aumento de TSH, y la hiporrespuesta de TSH a TRH cuestionan el estado "eutiroides" y aumentan la posibilidad de beneficiarse de la CKD con suplementos de tiroides. Sin embargo, tres décadas de investigación en esta área no han podido aclarar la necesidad del reemplazo de la hormona tiroidea en la ERC. Los intentos de reemplazo de T3 a menudo han resultado en un balance negativo de nitrógeno por el aumento del catabolismo muscular, lo que implica la prudencia de no corregir el estado bajo de T3 en la ERC. Aunque está claro que el hipotiroidismo podría amenazar el bienestar del paciente, no está claro qué nivel de disfunción tiroidea constituye el umbral necesario para el tratamiento con reemplazo de tiroxina en la ERC.

Hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular.

El sistema cardiovascular es un objetivo importante para la acción de las hormonas tiroideas. En la población general, el hipotiroidismo incluso en su forma subclínica se

asocia con alteraciones de la contractilidad, gasto cardíaco, demanda de oxígeno miocárdico, resistencias vasculares, tensión arterial y conducción electrofisiológica. Tras la entrada celular y la unión a los receptores nucleares, la hormona tiroidea regula transcripcionalmente varias proteínas estructurales y reguladoras cardíacas, canales de iones de membrana y receptores de la superficie celular, lo que puede explicar los diversos efectos de la hormona tiroidea en el corazón⁴⁰. El hipotiroidismo afecta directamente la función cardíaca por la alteración de la transcripción de genes que impactan en la contracción y relajación del miocito, lo que puede resultar en disminución de la función sistólica y un retraso en la relajación diastólica y llenado ventricular. Independientemente de la expresión génica, el hipotiroidismo también influye en los niveles intracelulares de calcio y potasio por la afección de los canales de calcio, alterando directamente el inotropismo y cronotropismo. La deficiencia de hormonas tiroideas también puede afectar indirectamente la función cardíaca a través de la reducción del consumo de oxígeno y los requerimientos metabólicos. Estas deficiencias funcionales pueden ser exacerbadas por distorsiones subyacentes en la arquitectura ventricular relacionadas con el hipotiroidismo, es decir, fibrosis miocárdica debida a la estimulación de fibroblastos⁴¹⁻⁴².

Función endotelial y vascular

El hipotiroidismo puede dar lugar a una disminución de la síntesis y disponibilidad de vasodilatadores endoteliales (por ejemplo, óxido nítrico y adrenomedulina), lo que lleva a rigidez arterial, deterioro, aumento de la resistencia vascular sistémica, aumento de la presión arterial media e hipertensión diastólica. Alteraciones de volumen y hemodinámica El hipotiroidismo produce una disminución del volumen sanguíneo debido a: 1. Disminución de la síntesis de eritropoyetina y glóbulos rojos y 2. Disminución de la actividad renina-angiotensina-aldosterona y posterior aumento de la absorción renal de sodio⁴²⁻⁴⁶. La disminución de la precarga cardíaca, junto con la reducción de la contractilidad miocárdica, el consumo de oxígeno periférico y las demandas metabólicas y el aumento de la resistencia vascular sistémica, puede reducir el gasto cardíaco hasta en un 30–50%. Algunos estudios observacionales y metanálisis

han demostrado que incluso el hipotiroidismo subclínico puede estar asociado con un mayor riesgo de Insuficiencia cardíaca congestiva ⁴⁵⁻⁴⁶.

Mortalidad

Una vez que se explica todas las funciones y alteraciones que causa el déficit de hormonas tiroideas, es fácil de comprender la causa del aumento de mortalidad en pacientes con Hipotiroidismo; sin embargo, la mayoría de los estudios realizados han sido en pacientes con hipotiroidismo franco, mientras que estudios con pacientes con hipotiroidismo subclínico no han sido del todo concluyentes, debido a la heterogenicidad de la definición de hipotiroidismo subclínico, en general las conclusiones se inclinan hacia una mortalidad aumentada en individuos con hipotiroidismo subclínico que aumenta a mayor nivel de TSH, menor edad y mayores comorbilidades. Un estudio reciente de participantes de NHANES III demostró que el hipotiroidismo subclínico está asociado con un mayor riesgo de muerte en aquellos con ICC pero no en aquellos sin ICC. Estos datos pueden tener especial relevancia en pacientes con ERC y ERET debido a su alta prevalencia de anomalías estructurales del corazón (es decir, aumento de la masa del ventrículo izquierdo observado en más del 70% de los pacientes que inician diálisis) ⁴⁷.Objetivo

Determinar si existe asociación entre la tasa de filtrado glomerular estimada y los niveles de hormona estimulante de tiroides.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrolectivo, transversal y descriptivo, en base a expedientes de pacientes que acudieron a consulta de Nefrología en abril del 2021.

Criterios de inclusión

Expediente clínico de pacientes en consulta externa de Nefrología en el año 2020 con las siguientes características:

- Mayor de 18 años
- Hombres y mujeres

- Enfermedad renal crónica diagnosticada previamente, con tasa de filtrado glomerular estimada menor de $59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$
- Contar con perfil tiroideo en el expediente clínico.
- Al menos 2 pruebas de perfil tiroideo al menos con 4 semanas de diferencia.

Criterios de exclusión

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características

- Menores de 18 años
- Hipotiroidismo secundario a otra patología o secundario a procedimiento quirúrgico.
- Tasa de filtrado glomerular estimada mayor de $60\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$
- Tasa de filtrado glomerular estimada menor de $15\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en terapia de sustitución modalidad hemodiálisis.
- Tasa de filtrado glomerular estimada menor de $15\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en terapia de sustitución modalidad diálisis peritoneal en cualquiera de sus modalidades.
- Antecedente de trasplante renal.
- Embarazadas con enfermedad renal crónica.
- Pacientes que la causa de la enfermedad renal crónica esté asociada a cualquier causa autoinmune (Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, etc).
- Otras causas de trastornos tiroideos (nódulos tiroides, bocio, etc).
- Terapia de reemplazo hormonal tiroideo previo.
- Cualquier otra característica que desde inicio no tenga la oportunidad de ser elegido.
- En tratamiento con litio, estrógenos, tamoxifeno, 5- fluorouracilo, metadona, glucocorticoides, ácido nicotínico, furosemida (más de $80\text{mg}/\text{día}$), ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, fenitoína, heparina, albúmina y transtiretina (pre-albúmina).

Criterios de eliminación

Expediente clínico de pacientes en consulta externa de Nefrología en el año 2020 con las siguientes características:

- Incompletos (De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, inciso 6 Del expediente clínico en consulta general y de especialidad)
- No cotejen resultados con el nombre del paciente.

Los siguientes criterios buscan descartar la presencia de variables de confusión en la muestra, simplificando el diseño metodológico mediante un trabajo de selección refinada de sujetos para eliminar a los que cuenten con las siguientes características, mismas que se sabe afectan el valor de la tasa de filtración glomerular de forma tal que impedirían encontrar una asociación entre las variables a estudiar:

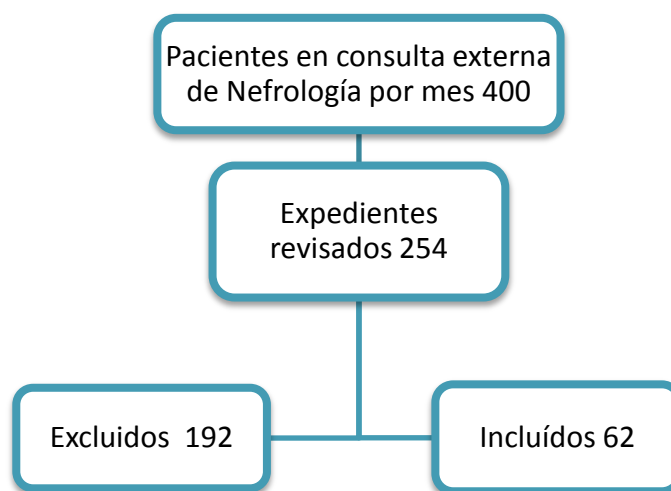
- Lesión renal aguda 8 semanas previas antes de la toma del primer perfil tiroideo hasta la segunda toma del perfil tiroideo.
- Que hayan requerido hospitalización 8 semanas previas de la toma del perfil tiroideo hasta la segunda toma del perfil tiroideo.
- Que hayan recibido tratamiento durante la toma de laboratorios con litio, estrógenos, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metadona, glucocorticoides, ácido nicotínico, furosemida (más de 80mg/día), ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, fenitoína, heparina, albúmina y transtiretina (pre-albúmina).

Resultados.

Composición de la muestra.

En el servicio de Nefrología del Hospital Regional 1° de Octubre se da consulta a 400 pacientes al mes aproximadamente, durante el mes de abril se eligieron 254 expedientes al azar, 62 expedientes cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio, fueron eliminados 192 expedientes (*figura 1*), los pacientes tenían que tener más de 18 años, diagnóstico de enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular menor de 59ml/min//1.73m², tener dos muestras de laboratorio de Creatinina y dos de perfil tiroideo, sólo se aceptaron pacientes no hospitalizados o sin

antecedente de hospitalización durante la toma de laboratorio para minimizar el riesgo de enfermedad tiroidea en patología aguda y disminuir el riesgo de lesión renal aguda. Los criterios de exclusión fueron pacientes ya diagnosticados con patología tiroidea (Hipotiroidismo, hipertiroidismo, bocio, nódulos tiroideos), antecedente de sustitución renal (Hemodiálisis o Diálisis peritoneal), enfermedades autoinmunes no necesariamente tiroideas (Lupus eritematosos sistémico, vasculitis) y por último que hayan consumido fármacos que se han documentado alteran la función tiroidea como litio, estrógenos, tamoxifeno, 5- fluorouracilo, metadona, glucocorticoides, ácido nicotínico, furosemida (más de 80mg/día), ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, fenitoína, heparina, albúmina y transtiretina (pre-albúmina).



• Figura 1. Selección de pacientes

De la muestra obtenida, 30 pacientes son mujeres y 32 son hombres, lo que corresponde a 48% mujeres, la edad promedio de este grupo fue de 62 años, media de 57 años y mediana de 65 años con una desviación estándar de 14.7 años. Por otro lado, 52% fueron hombres, la edad promedio de este grupo fue de 65 años, media de 63 años, mediana de 67 años con una desviación estándar de 11.2 años, se muestran los datos en la tabla 1.

De nuestra población, la mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 74 años (Tabla 1), correspondiente a 39% de la muestra, seguida del rango de edad de 61-54 años,

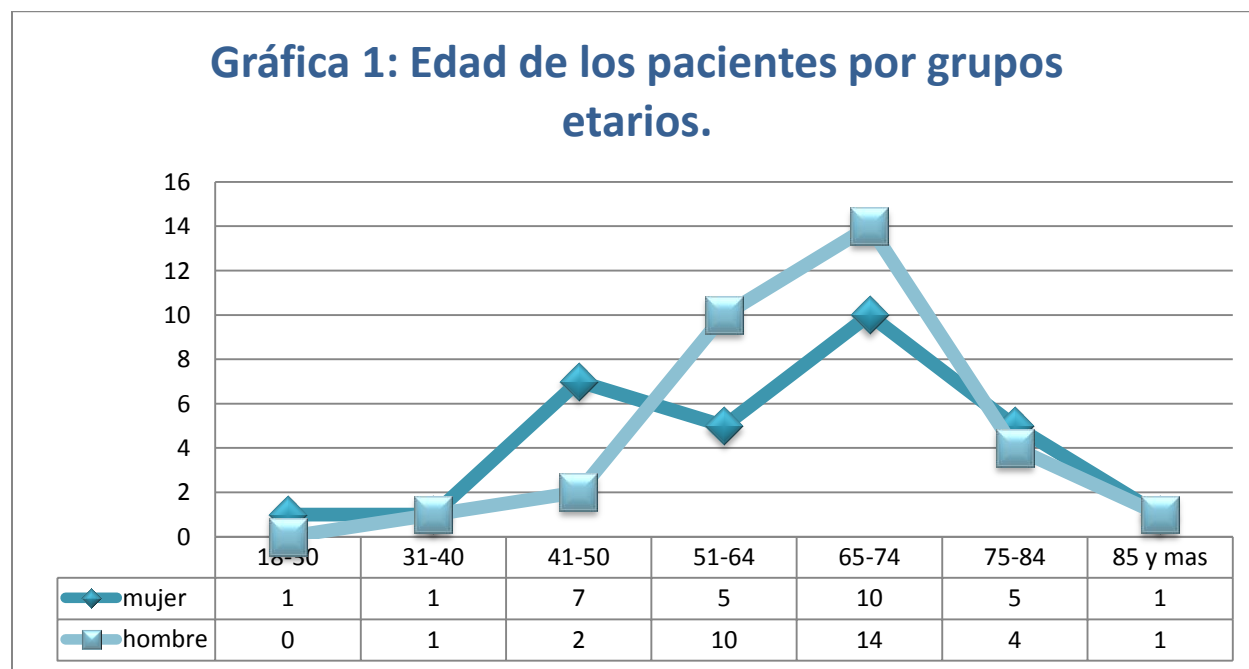
siendo el 24% de la muestra, el grupo de 41-50 y de 75-84 tuvieron la misma población de 9 pacientes cada uno siendo el 14% de la muestra, así como el grupo de 31-40 años y 85 años y más con 2 pacientes cada uno, correspondiente al 3% de la muestra y finalmente 1 persona del rango de 18-30 años siendo tan sólo el 2% de la población.

Gráfica 1.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes

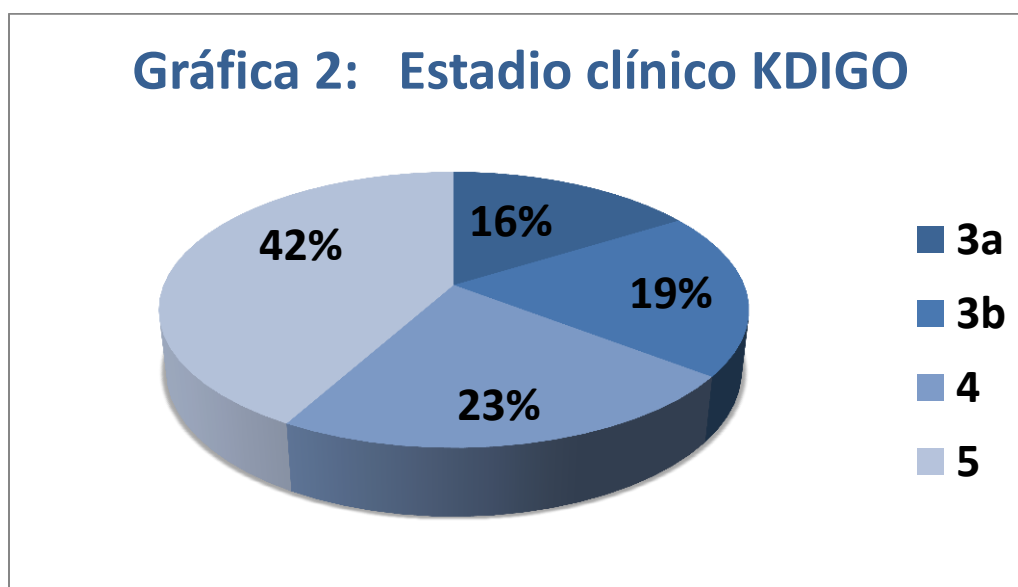
| Criterio | Número | Promedio | Desviación estándar |
|--------------------|-----------|----------|---------------------|
| Género | | | |
| Mujer | 30 | 48% | |
| Hombre | 32 | 52% | |
| Edad (años) | | | |
| 18-30 | 1 | 2% | |
| 31-40 | 2 | 3% | |
| 41-50 | 9 | 15% | |
| 51-64 | 15 | 24% | |
| 65-74 | 24 | 39% | |
| 75-84 | 9 | 14% | |
| 85 y mas | 2 | 3% | |
| Total | 62 | | 13.08 |

Gráfica 1: Edad de los pacientes por grupos etarios.



KDIGO

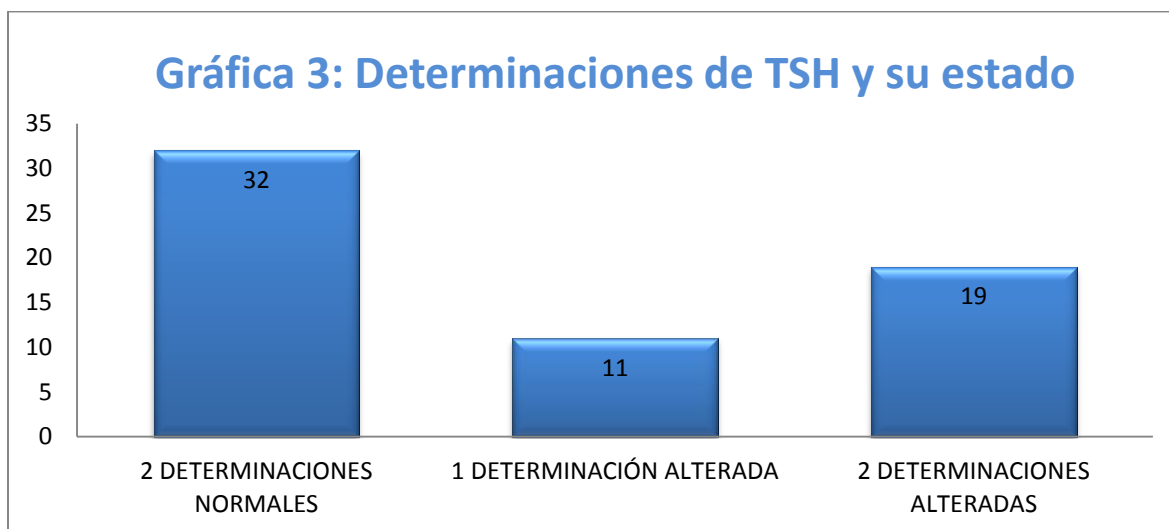
De la muestra, se dividieron por Tasa de filtrado glomerular estimada de acuerdo a CKD-EPI creatinina, en relación a KDIGO⁴⁸, obteniendo que 10 pacientes se encuentran en estadio 3a (16%), 12 pacientes en 3b (19%), 14 pacientes en estadio 4 (23%) y finalmente 26 pacientes se encuentran en estadio KDIGO 5 (42%). Dichos resultados se muestran en la [gráfica 2](#).



Hormona estimulante de tiroides

El estado tiroideo se dividió usando los valores de Hormona estimulante de tiroides (TSH), se midió el nivel de TSH usando ([COMO SE MIDIÓ LA TSH PREGUNTAR AL LABORATORIO](#)). El nivel de referencia usado fue 0.45 a 4.50 UI/mL, de acuerdo a guías internacionales; de las dos tomas de TSH ambas tenían que estar en el mismo rango (normal 0.45-4.5 UI/mL o anormal mayor de 4.5UI/mL), posteriormente se realizó un balance entre ambas determinaciones séricas y ese fue el número usado para el análisis, si la TSH promedio de ambas determinaciones era entre 0.45-4.5 UI/mL, se clasificó como eutiroideo, y si era superior a 4.5UI/mL como hipotiroideo. Como se mencionó con anterioridad, si el valor de TSH era compatible con hipertiroidismo, menor de 0.45UI/mL, (el caso de un paciente) fue eliminado de la muestra para el análisis.

De los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se analizaron con muestras sanguíneas que estaban compuestas por dos perfiles tiroideos, de los 62 pacientes, 32 pacientes tuvieron ambas tomas de TSH normales, 11 pacientes tuvieron una de las dos muestras alteradas y 19 ambas tomas alteradas como se muestra en la [gráfica 3](#).



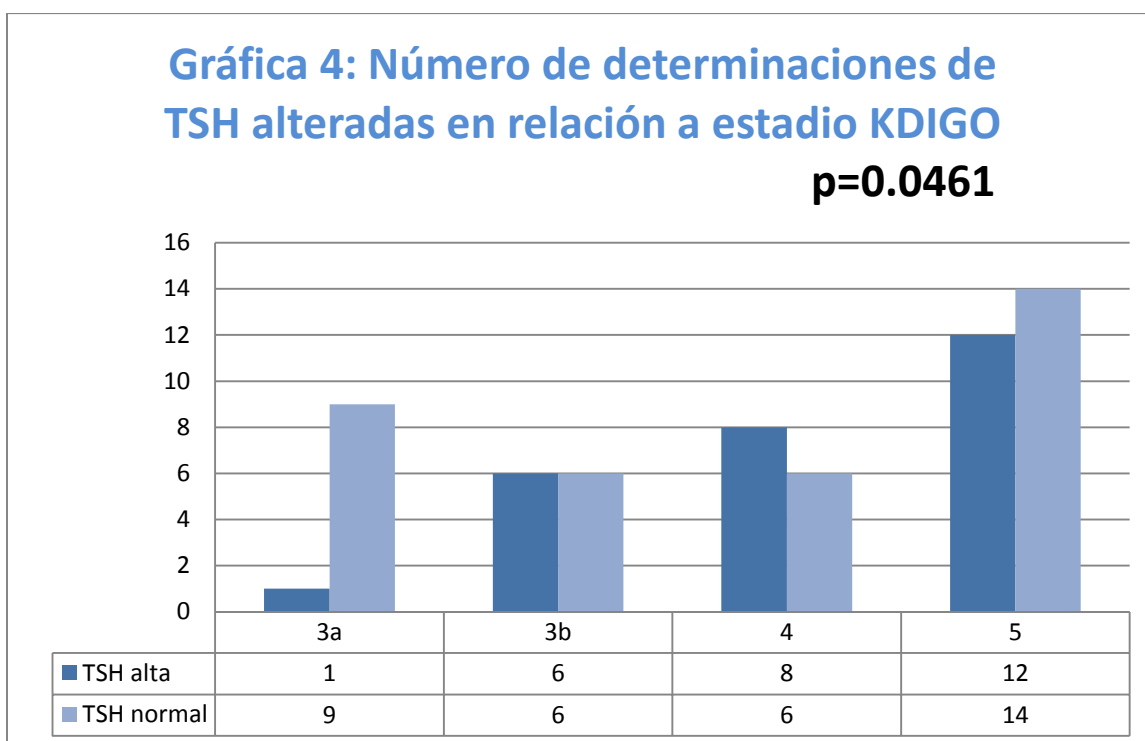
En cuanto a los 32 pacientes que no tuvieron alteraciones de TSH en ninguna de sus pruebas, 6 presentaron deterioro de la función renal con un decremento mayor de $5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, de los 11 pacientes con 1 determinación de TSH alterada, 3 presentaron decremento de la función renal y finalmente de 19 pacientes que en ambas tomas tuvieron aumento de la TSH, dos presentaron decremento de la tasa de filtrado glomerular estimada Tabla 2.

Tabla 2: Dinámica de la TFGe en la muestra.

| Determinaciones de TSH Alterada | Número de Pacientes | TFGe sin cambio | TFGe disminuyó |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|
| 0 | 32 | 26 | 6 |
| 1 | 11 | 8 | 3 |
| 2 | 19 | 17 | 2 |

P: no significativa

Se buscó una correlación entre el nivel de hormonas tiroideas y la tasa de filtrado glomerular, en primera instancia no fue significativo por la disparidad de resultados así como el tamaño de la muestra, ya que podemos encontrar TSH considerablemente elevadas y una variedad importante de Tasas de filtrado glomerular estimadas, esto al analizar los datos de forma cuantitativamente como en un inicio se planteó por lo que se decidió analizar los datos de forma cualitativa, siendo hormona estimulante de tiroides normal o elevada, así como Tasa de filtrado glomerular clasificada por KDIGO en 3a,3b, 4 o 5 . Al analizar de esta forma los datos, los resultados son significativos como valor de P de 0.0461 usando Chi cuadrada. Se muestra en la [Gráfica 4](#).



Considerando que la edad es un factor que se ha documentado puede generar causar alteraciones tiroideas, ya que se ha visto que en adultos mayores hay mayor prevalencia de hipotiroidismo se hizo un análisis con Chi cuadrada con nuestros resultados con edad y hormona estimulante de tiroideas, encontrando un valor de

$p=0.83$ por lo que no hay relación entre la edad y el aumento de TSH en nuestra muestra.

De igual forma se consideró como un factor que podría generar confusión la edad en relación con el estadio clínico de KDIGO, por lo que se hizo un análisis con Chi cuadrada con edad y estadio clínico KDIGO para descartar una relación entre ambas variables, encontrado un valor de $p=0.54$ por lo que no es significativo, no habiendo relación entre las variables antes mencionadas.

Discusión

Se realizó un estudio en un grupo de pacientes del Hospital Regional 1° de Octubre con el diagnóstico de enfermedad renal crónica, el objetivo era valorar si en población mexicana existe asociación entre la tasa de filtrado glomerular estimada y los niveles de hormonas tiroideas séricas, en particular con hormona estimulante de tiroides. En dicha muestra encontramos una mayor prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con TFGe disminuida. Tomando en cuenta que se ha descrito que la prevalencia de hipotiroidismo aumenta con la edad ⁴⁹, se realizó análisis estadístico para valorar si la edad influía en nuestra muestra, debido a que la mayoría de nuestra muestra era mayor de 65 años, sin embargo, se descartó que la edad fuera un valor que influenciara tanto TSH como TFGe en nuestro estudio, por lo que finalmente si es significativa la relación entre la hormona estimulante de tiroides y la Tasa de Filtrado glomerular estimada.

Estudios previos han sugerido una probabilidad más alta de padecer hipotiroidismo en pacientes con ERC. No existen meta análisis sobre el tema en la base de datos internacional (National Library of Medicine, búsqueda septiembre 2021), sin embargo, existen estudios sobre prevalencia de hipotiroidismo en ERC de diferentes países como Japón ⁵⁰, Bangladesh⁵¹, India ⁵², Arabia Saudita⁵³ e Irán⁵⁴ reportados en los últimos 5 años. A nuestro entender, no hay estudios reportados en población mexicana por lo que se quiso replicar dichos estudios en nuestra población, encontrando resultados similares a los descritos en población internacional.

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones, como el número reducido de la muestra, lo que generó problemas para el análisis estadístico. Aunque nuestra población es selecta, todos mexicanos, con aproximadamente el mismo nivel socioeconómico para el ingreso del país, de la misma área geográfica, el haber obtenido resultados equiparables a los reportados a nivel internacional sugiere que lo homogéneo de la muestra puede considerarse una fortaleza ya que se conocen estos datos en otras poblaciones y se contribuye a la replicación y validación.

Tomando en cuenta que la asociación entre Tasa de filtrado glomerular estimada y las alteraciones tiroideas está demostrada⁵⁵, el estudio remarca la importancia de solicitar perfil tiroideo a pacientes con ERC para poder realizar un abordaje adecuado y ofrecer tratamiento oportuno a estos pacientes.

Conclusión

La enfermedad renal crónica es una patología altamente prevalente en el mundo con consecuencias importantes para la salud, como aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, riesgo de infecciones y muerte. Aproximadamente el 15 % de la población tiene enfermedad renal crónica, quienes presentan 2 veces el riesgo de muerte y 1.5 veces riesgo de requerir hospitalización comparado con pacientes sin enfermedad renal crónica⁵⁶.

Al buscar títulos con hipotiroidismo y enfermedad renal crónica, el primer artículo publicado data del 2005; En los últimos años se ha estudiado la relación entre la enfermedad renal crónica y las alteraciones tiroideas. Por un lado se ha estudiado la relación del aumento de enfermedad renal crónica en pacientes con hipotiroidismo y del mismo modo un aumento en la incidencia de enfermedad renal crónica en pacientes con hipotiroidismo, sin embargo, estos estudios se han hecho en poblaciones selectas, no hay estudios publicados en la población mexicana.

En México un problema de salud pública son las enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas, la enfermedad renal crónica, sin embargo, a pesar de ser un problema de salud con grandes dimensiones, no existe un registro nacional de casos de padecimientos renales. A pesar de que oficialmente no hay un registro, fuentes

oficiales citan a la ERC dentro de las 10 primeras causas de mortalidad en México en los últimos 10 años. Estimaciones hechas a partir de datos de pacientes renales de Jalisco, estimaron que en el 2011 había 6.2 millones de personas en México con ERC de origen diabético, sin contar otras causas de enfermedad renal⁵⁷.

Nuestro estudio reveló una relación entre la hormona estimulante de tiroides y el estadio clínico KDIGO de pacientes con enfermedad renal crónica, de aquí la importancia de valorar a los pacientes con ERC en búsqueda intencionada de alteraciones hipotiroideas, para controlar comorbilidades y disminuir la morbimortalidad.

Perspectivas y propuestas

El presente estudio hace aportaciones importantes en materia de salud y directrices hospitalarias, ya que cuando un paciente es diagnosticado con enfermedad renal crónica se deberá hacer tamizaje para valorar el estado tiroideo, ya que la relación entre ambos queda demostrada.

En los pacientes con disminución de la función renal la principal causa de mortalidad es de origen cardiovascular y padecer hipotiroidismo es otro factor de riesgo, por lo que solicitar de forma seriada perfiles tiroideos puede ser benéfico, como futura línea de investigación se deberá valorar cada cuándo es oportuno y significativo hacer este tamizaje.

En un futuro se sugiere a nivel nacional hacer estudios que demuestren en diferentes poblaciones mexicanas la misma relación y poder así, primero hacer una evaluación integral a los pacientes con ERC y dar tratamiento oportuno de las comorbilidades.

Bibliografia

1. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1296–1300.
2. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17: 45–63.
3. Lo JC, Chertow GM, Go AS et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 1047–1052.
4. Ng YY, Wu SC, Da Lin H et al. Prevalence of clinical and subclinical thyroid disease in a peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int* 2012; 32: 86–93.
5. Shantha GP, Kumar AA, Bhise V et al. 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: 255–260.
6. Connie M. Rhee, Gregory A. Brent, Csaba P. Kovesdy, Offie P. Soldin, Danh Nguyen, Matthew J. Budoff, Steven M. Brunelli, Kamyar Kalantar-Zadeh; Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 30, Issue 5, 1 May 2015, Pages 724–737.
7. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 204–213.
8. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501–509.
9. Braunlich H. Postnatal development of kidney function in rats receiving thyroid hormones. *Exp Clin Endocrinol* 1984;83: 243-50.
10. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009; 154:263-6.
11. Wijkhuisen A, Djouadi F, Vilar J, Merlet-Benichou C, Bastin J. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 1995; 268: F634-42.

12. Alcalde AI, Sarasa M, Raldua D, Aramayona J, Morales R, Biber J, et al. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinology* 1999; 140:1544-51.
13. Baum M, Dwarakanath V, Alpern RJ, Moe OW. Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na⁺/H⁺ antiporter. *Kidney Int* 1998; 53:1254-8.
14. Nakhoul F, Thompson CB, McDonough AA. Developmental change in Na, K-ATPase alpha1 and beta1 expression in normal and hypothyroid rat renal cortex. *Am J Nephrol* 2000; 20:225-31.
15. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
16. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1974; 54:926-34.
17. 10. Lin HH, Tang MJ. Thyroid hormone upregulates Na, K-ATPase alpha and beta mRNA in primary cultures of proximal tubule cells. *Life Sci* 1997; 60:375-82.
18. Katz AI, Lindheimer MD. Renal sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1973; 52:796-804.
19. McCaffrey C, Quamme GA. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. *Can J Comp Med* 1984; 48:51-7.
20. Del Compare JA, Aguirre JA, Ibarra FR, Barontini M, Armando I. Effects of thyroid hormone on the renal dopaminergic system. *Endocrine* 2001; 15:297-303.
21. Pracyk JB, Slotkin TA. Thyroid hormone differentially regulates development of beta-adrenergic receptors, adenylatecyclase and ornithine decarboxylase in rat heart and kidney. *J Dev Physiol* 1991; 16:251-61.
22. Vaamonde CA, Sebastianelli MJ, Vaamonde LS, Pellegrini EL, Watts RS, Klingler EL Jr, et al. Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man. *J Lab Clin Med* 1975; 85:451-66.
23. Segarra AB, Ramirez M, Banegas I, Hermoso F, Vargas F, Vives F, et al. Influence of thyroid disorders on kidney angiotensinase activity. *Horm Metab Res* 2006; 38:48-52.

24. Garg LC, Tisher CC. Effects of thyroid hormone on Na-K-adenosine triphosphatase activity along the rat nephron. *J Lab Clin Med* 1985; 106:568-72.
25. Marcos Morales M, PurchioBrucoli HC, Malnic G, Gil Lopes A. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol Cell Biochem* 1996; 154:17-21.
26. Michael UF, Barenberg RL, Chavez R, Vaamonde CA, Papper S. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micropuncture studies. *J Clin Invest* 1972; 51:1405-12.
27. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971; 51:41-53.
28. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997; 350:755-6.
29. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:195-8.
30. Suher M, Koc E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005; 27:739-42.
31. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:1047-52.
32. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1190-7.
33. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2789-95.
34. Bando Y, Ushiogi Y, Okafuji K, Toya D, Tanaka N, Miura S. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110:408-15.
35. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007; 262:690-701.

36. Tripepi G, Zoccali C. Low triiodothyronine and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: e29-30; author reply e29-30.
37. Ozen KP, Asci G, Gungor O, Carrero JJ, Kircelli F, Tatar E, et al. Nutritional state alters the association between free triiodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 33:305-12.
38. Fernandez-Reyes MJ, Diez JJ, Collado A, Iglesias P, Bajo MA, Estrada P, et al. Are low concentrations of serum triiodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2010; 73:238-40.
39. Rosenfarb J, Faingold M. C., Brenta G. Enfermedad no tiroidea. *Rev argent endocrinol metab.* 2017; 54(2):83–91
40. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am* 2012; 96: 257–268
41. Chen WJ, Lin KH, Lee YS. Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro-alpha1 (I) collagen gene expression by thyroid hormone receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 162
42. Yao J, Eghbali M. Decreased collagen gene expression and absence of fibrosis in thyroid hormone-induced myocardial hypertrophy. Response of cardiac fibroblasts to thyroid hormone in vitro. *Circ Res* 1992; 71: 831–839
43. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725–1735
44. Raj, K. S. Thyroid function tests and its interpretation. *Journal of Pathology of Nepal*, 2014, 4(7).
45. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 197–212.
46. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A., et al. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999; 140: 3170–3176.
47. Connie M. Rhee, Amy S. You, Danh V. Nguyen, Steven M. Brunelli, Matthew J. Budoff, Elani Streja, Tracy Nakata, Csaba P. Kovesdy, Gregory A. Brent, Kamyar Kalantar-Zadeh; Thyroid Status and Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1568–1577.

48. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
49. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res.* 2019;12:2. Published 2019 Feb 8. doi:10.1186/s13044-019-0063-3
50. Huang CW, Li BH, Reynolds K, Jacobsen SJ, Rhee CM, Sim JJ. Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older. *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(17):e19569.
51. Roy AS, Ahammed AU, Das SK, Asadujjaman M, Hossain MB, Salahuddin AZ, Khan SI. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Hospitalized Pre-dialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Mymensingh Med J.* 2020
52. Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract.* 2016 Sep;35(3):165
53. Alshammari F, Alhazaa S, Althemery A, Alsabaan F, AlGosaibi A, Alshammari M, Aldabies A, Alfifi M. Prevalence of hypothyroidism among chronic kidney disease patients in security force hospital (SFH) in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2019 Oct 31;8(10):3313-3317.
54. Kazempour-Ardebili S, Amouzegar A, Tohidi M, Amouzegar A, Azizi F. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Chronic Kidney Disease in a Population-based Study: Tehran Thyroid Study. *Int J Endocrinol Metab.* 2021 Mar 17;19(2):e103750.
55. Schultheiss UT, Daya N, Grams ME, Seufert J, Steffes M, Coresh J, Selvin E, Köttgen A. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov 1;32(11):1874-1881
56. Huang CW, Li BH, Reynolds K, Jacobsen SJ, Rhee CM, Sim JJ. Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older. *Medicine* 2020;99:17(e19569).
57. Tamayo J, Santiago H. La enfermedad renal crónica en México. Academia Nacional de Medicina de México (ANMM), editorial Intersistemas, 2016.