

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Endocrinología



PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS DE DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA SOMETIDOS A TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Trabajo Académico presentado por el M.C.

Zeballos Guzmán, Yocaffy José

Para optar el Título de Segunda Especialidad
en: Endocrinología

Asesor:

M.C. Beltrán Castañeda, Fernando

AREQUIPA- PERU

2019

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SOMETIDOS A TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL", presentado por el(la) Residente:

M.C. YOCAFFY JOSÉ ZEBALLOS GUZMÁN

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en ENDOCRINOLOGÍA.

De acuerdo a Decreto No. 027-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

APROBADO

18 (dieciocho)

OBSERVACIONES:

Arequipa, 2019 18 JUL. 2019


Dr. JULIO FABÁN ASPILUCHETA

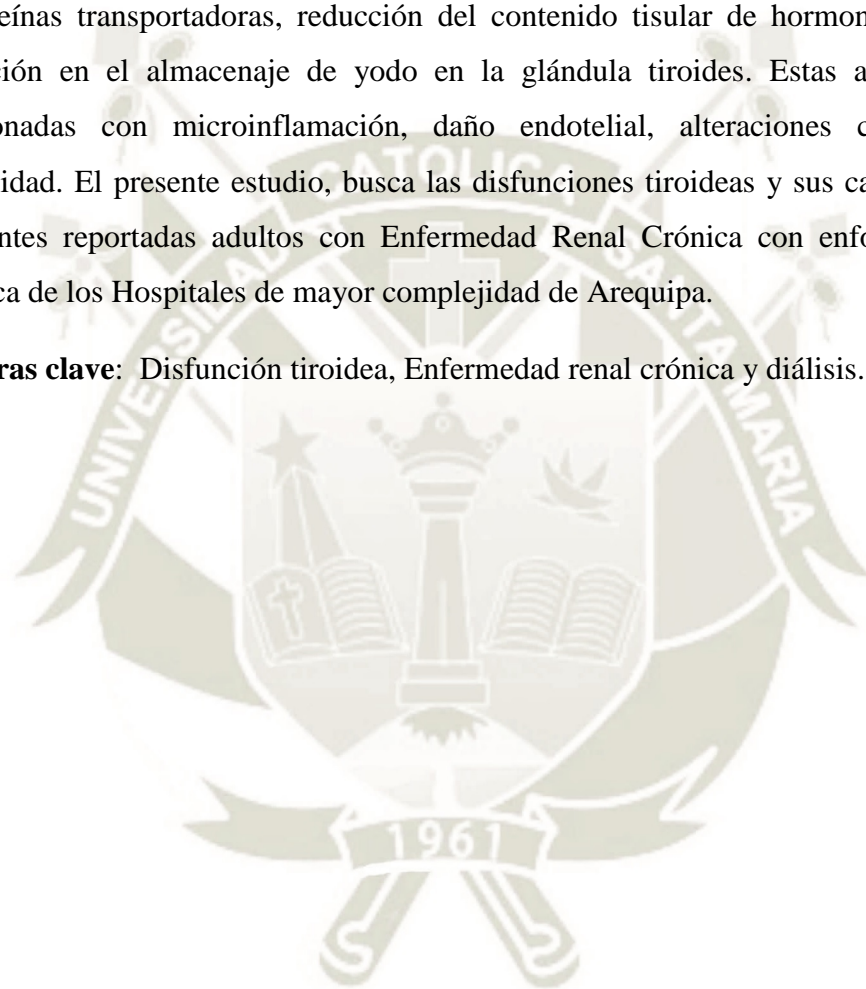
Hosp. Nac. Carlos A. Segura Escobedo
Med. Asist. Endocrinología
C.M.P. 19286 R.N.E. 15000
Arequipa, Perú

RESUMEN

La glándula tiroides y el riñón están estrechamente relacionados. Las hormonas tiroideas contribuyen en la homeostasis del ser humano a través de complejas interacciones de líquidos y electrolitos, síntesis de proteínas, etc.

La Enfermedad Renal crónica afecta la función tiroidea de muchas maneras, incluyendo bajos niveles de hormona tiroidea circulante, metabolismo periférico alterado, escasa unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido tisular de hormona tiroidea y una alteración en el almacenaje de yodo en la glándula tiroides. Estas alteraciones están relacionadas con microinflamación, daño endotelial, alteraciones cardiacas y alta mortalidad. El presente estudio, busca las disfunciones tiroideas y sus características más frecuentes reportadas adultos con Enfermedad Renal Crónica con enfoque en la etapa dialítica de los Hospitales de mayor complejidad de Arequipa.

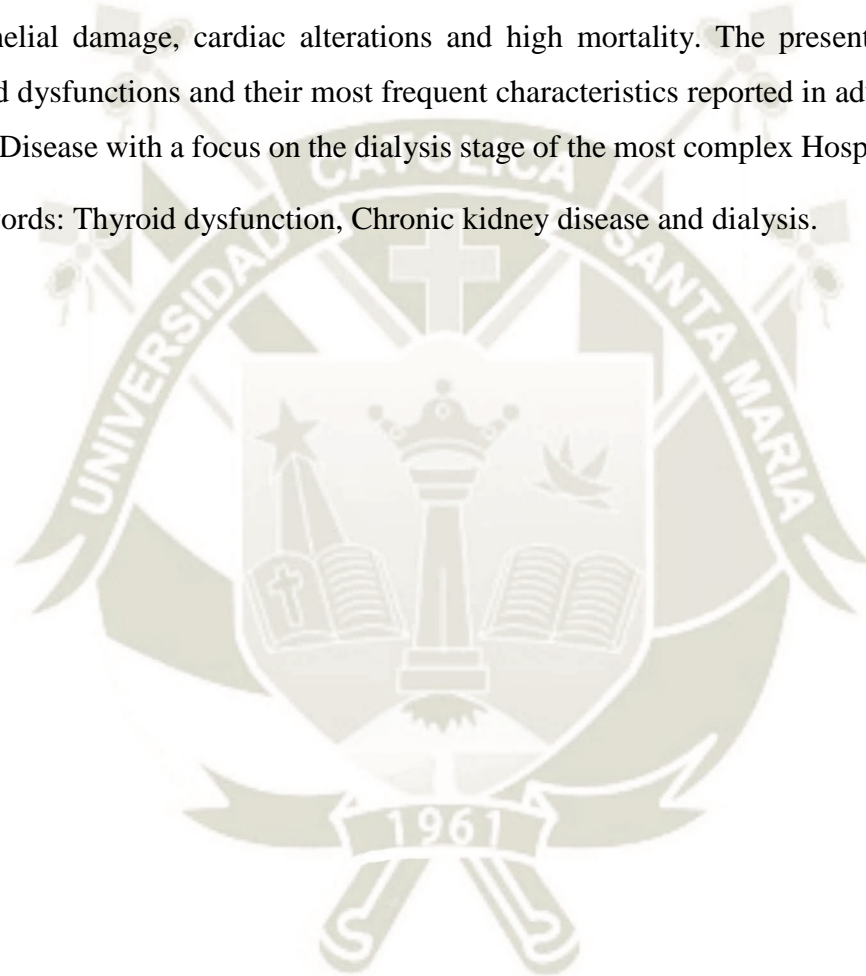
Palabras clave: Disfunción tiroidea, Enfermedad renal crónica y diálisis.



ABSTRACT

The thyroid gland and the kidney are closely related. Thyroid hormones contribute to the homeostasis of the human being through complex interactions of fluids and electrolytes, protein synthesis, etc. Chronic Renal Disease affects thyroid function in many ways, including low levels of circulating thyroid hormone, altered peripheral metabolism, poor binding to carrier proteins, reduced tissue content of thyroid hormone, and alteration in the storage of iodine in the thyroid gland. These alterations are related to microinflammation, endothelial damage, cardiac alterations and high mortality. The present study looks for thyroid dysfunctions and their most frequent characteristics reported in adults with Chronic Renal Disease with a focus on the dialysis stage of the most complex Hospitals in Arequipa.

Key words: Thyroid dysfunction, Chronic kidney disease and dialysis.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa actualmente un problema de salud mundial^{1,2}; afecta a 1 de cada 10 adultos a nivel mundial³, con una incidencia y prevalencia crecientes, pobre pronóstico y alto costo de atención. Asimismo, el hipotiroidismo representa uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, con predominio en el sexo femenino en una proporción entre 5 y 8 veces superior y aumentando en mayores de 60 años⁴.

La ERC se asocia con una mayor prevalencia de hipotiroidismo primario, tanto manifiesto como subclínico, pero no con hipertiroidismo^{6,7,8}. De hecho, la prevalencia de hipotiroidismo primario, principalmente en la forma subclínica, aumenta a medida que disminuye la TFG⁸. La ERC afecta la función tiroidea de muchas maneras, incluyendo bajos niveles de hormona tiroidea circulante, metabolismo periférico alterado, escasa unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido tisular de hormona tiroidea y una alteración en el almacenamiento de yodo en la glándula tiroides¹⁷. Asimismo, el ritmo circadiano de la TSH, con una disminución del pico vespertino y de la amplitud de los pulsos secretores y su glicosilación están alterados¹¹. Las alteraciones tiroideas en nefrópatas incrementan 2-3 veces el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a Terapia de Reemplazo Renal²³.

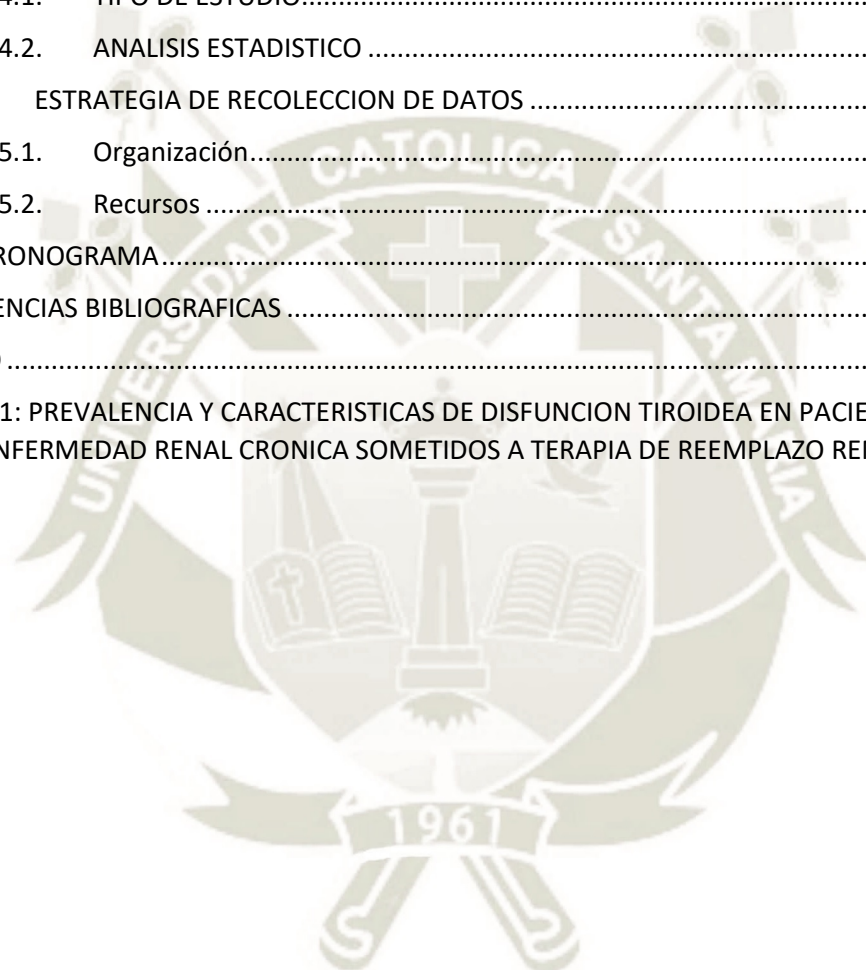
Los pacientes en Hemodiálisis tienen niveles bajos de hormona tiroidea y TSH elevado siendo más indicativo de enfermedad no tiroidea (Eutiroideo Enfermo) que de hipotiroidismo¹⁹ a comparación de Diálisis Peritoneal donde hay un aumento en la prevalencia de hipotiroidismo (especialmente subclínico) y bajos niveles de T3, tiroxina unida a tiroglobulina; T4 y T3 son eliminadas por el efluente peritoneal en baja concentración (10% y 1%, respectivamente) y compensadas rápidamente^{20,21,22}.

Es por estos motivos que es importante hacer estudios de la prevalencia y principales características del paciente con disfunción tiroidea en terapia de reemplazo renal para posteriormente hacer un buen manejo y así evitar futuras complicaciones.

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| RESUMEN | iii |
| ABSTRACT | iv |
| INTRODUCCIÓN | v |
| CAPITULO I | 1 |
| 1. PLANEAMIENTO TEORICO | 1 |
| 1.1. Problema de Investigación | 1 |
| 1.1.1. Enunciado del Problema | 1 |
| 1.1.2. Descripción del Problema de Investigación | 1 |
| 1.1.3. Justificación del Problema..... | 3 |
| 2. MARCO CONCEPTUAL | 6 |
| 2.1. EPIDEMIOLOGIA DE HIPOTIROIDISMO..... | 6 |
| 2.2. CLASIFICACIÓN | 7 |
| 2.3. ETIOLOGÍA..... | 7 |
| 2.4. CLÍNICA..... | 7 |
| 2.5. DIAGNOSTICO..... | 11 |
| 2.5.1. EN PACIENTES ADULTOS | 13 |
| 2.5.2. EN ANCIANOS (> 70 años)..... | 13 |
| 2.6. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO | 13 |
| 2.7. SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO | 16 |
| 2.8. ALTERACIONES TIROIDES EN EL PACIENTE EN DIÁLISIS | 17 |
| 2.8.1. HEMODIÁLISIS Y DISFUNCIÓN TIROIDEA..... | 21 |
| 2.8.2. DIÁLISIS PERITONEAL Y DISFUNCIÓN TIROIDEA..... | 21 |
| 2.8.3. TRATAMIENTO..... | 23 |
| 2.9. OBJETIVOS | 24 |
| 2.9.1. OBJETIVO GENERAL..... | 24 |
| 2.9.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 24 |
| 3. HIPÓTESIS | 24 |
| CAPITULO II | 25 |
| 1. PLANEAMIENTO OPERACIONAL | 25 |
| 1.1. TECNICAS, INSTRUMENTO Y MATERIALES DE VERIFICACION | 25 |
| 1.1.1. TECNICAS..... | 25 |
| 1.1.2. INSTRUMENTOS | 25 |
| 1.1.3. MATERIALES | 25 |
| 1.2. CAMPO DE VERIFICACION | 25 |

| | | |
|--------|--|----|
| 1.2.1. | UBICACIÓN ESPACIAL | 25 |
| 1.2.2. | UNIDADES DE ESTUDIO | 25 |
| 1.3. | POBLACION..... | 25 |
| 1.3.1. | POBLACION DE ESTUDIO | 26 |
| 1.3.2. | Criterios de inclusión | 26 |
| 1.3.3. | Criterios de exclusión | 26 |
| 1.4. | METODOS Y TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO..... | 27 |
| 1.4.1. | TIPO DE ESTUDIO..... | 27 |
| 1.4.2. | ANALISIS ESTADISTICO | 27 |
| 1.5. | ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS | 27 |
| 1.5.1. | Organización..... | 27 |
| 1.5.2. | Recursos | 27 |
| 2. | CRONOGRAMA..... | 27 |
| | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 28 |
| | ANEXO | 34 |
| | Anexo 1: PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS DE DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA SOMETIDOS A TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL..... | 34 |



CAPITULO I

1. PLANEAMIENTO TEORICO

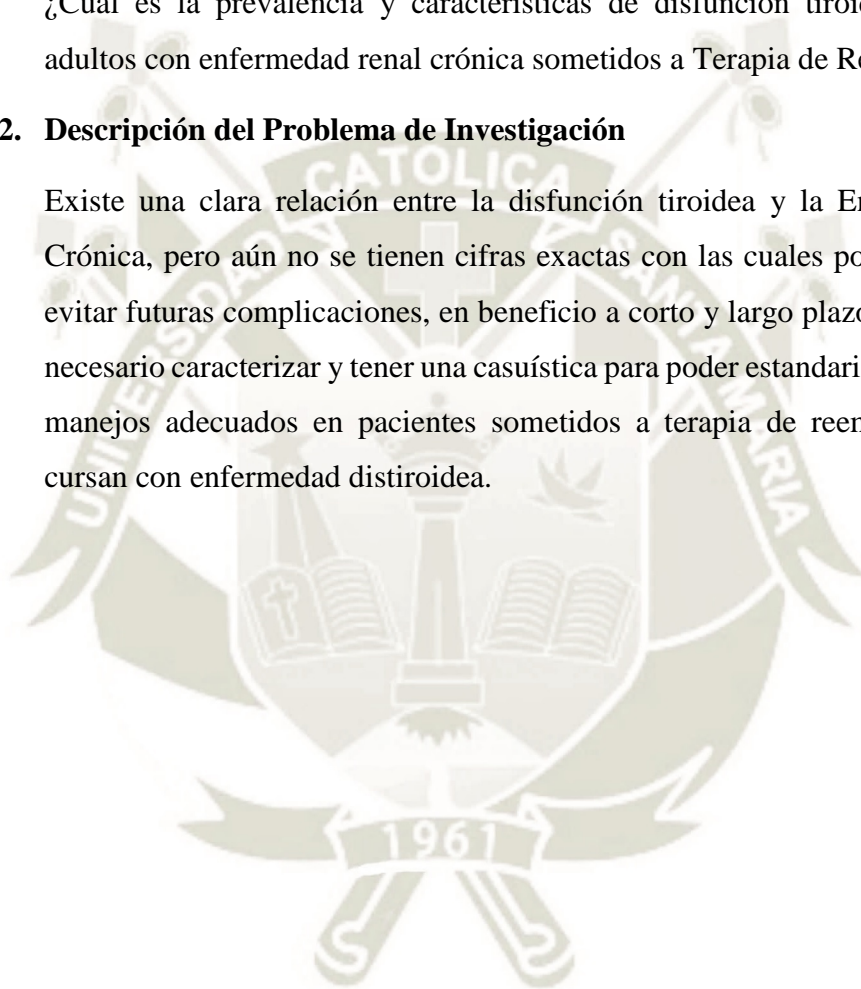
1.1. Problema de Investigación

1.1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la prevalencia y características de disfunción tiroidea en pacientes adultos con enfermedad renal crónica sometidos a Terapia de Reemplazo Renal?

1.1.2. Descripción del Problema de Investigación

Existe una clara relación entre la disfunción tiroidea y la Enfermedad Renal Crónica, pero aún no se tienen cifras exactas con las cuales podríamos actuar y evitar futuras complicaciones, en beneficio a corto y largo plazo del paciente. Es necesario caracterizar y tener una casuística para poder estandarizar y protocolizar manejos adecuados en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal que cursan con enfermedad distiroidea.



• Operacionalización de Variables

| VARIABLE | INDICADOR | SUBINDICADOR | VALORES O CATEGORIAS | TIPOS Y ESCALA |
|--|-------------------------------|--|---|---------------------|
| PREVALENCIA DE DISFUNCION TIROIDEA | NORMAL | TSH: N Y T4l: N | NORMAL | CUALITATIVA ORDINAL |
| | DISFUNCION TIROIDEA | TSH>10 T4L<0.7 THS de 4.5 a 9.9 T4l: N TSH>10 T4l N | HIPOTIROIDISMO 1° HIPOTIROIDISMO SC LEVE HIPOTIROIDISMO SC SEVERO HIPOTIROIDISMO 2° | |
| | | TSH<0.4 o N T4l<0.7 | | |
| | | TSH<0.4 o N, T4<0.7 o N, T3t<2 | SEE | |
| | | TSH<0.4, T4l>1.7 | OTROS | |
| CARACTERISTICAS DE DISFUNCION TIROIDEA | EDAD | AÑOS | 18 a 30 AÑOS 30 a 50 AÑOS 50 a 60 AÑOS 60 a 70 AÑOS MAYORES A 70 | CUALITATIVA ORDINAL |
| | SEXO | FEMENINO MASCULINO | 0 1 | CUALITATIVA NOMINAL |
| | ETIOLOGIA DE ERC | Diabetes mellitus HTA UPO GMN Poliquístico No filiada | 1 2 3 4 5 6 | CUALITATIVA NOMINAL |
| | PATOLOGIA TIROIDEA PREVIA | SI NO | 1 2 | CUALITATIVA NOMINAL |
| | TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL | SI NO | 1 2 | CUALITATIVA NOMINAL |
| | TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL | Hemodiálisis Diálisis peritoneal | 1 2 | CUALITATIVA NOMINAL |
| | ESTADO DE NUTRICION | NORMAL SOBREPESO PREOBESO OBESIDAD TIPO I TIPO II TIPOIII | IMC 18.50 – 24.99 IMC 25.00 – 26.99 IMC 27.00 – 29.99 IMC ≥ 30,00 IMC 30.0 – 34.99 IMC 35.0 – 35.99 IMC ≥ 40.00 | CUALITATIVA ORDINAL |

TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T4l: T4 libre; T3t: T3 total; N; Normal; SEE: Síndrome de Eutiroideo Enfermo; HTA: Hipertensión arterial; UPO: Uropatía Obstructiva; GMN: Glomerulonefritis; IMC: Índice de Masa corporal

1.1.3. Justificación del Problema

La enfermedad renal crónica (ERC) representa actualmente un problema de salud mundial^{1,2}; afecta a 1 de cada 10 adultos a nivel mundial³. La Organización Mundial de Salud (OMS) la define como una epidemia, entre el 10 y 20 % de la población la padece en cualquier etapa evolutiva. El número de pacientes se viene incrementando tanto en países desarrollados como en subdesarrollados, con una incidencia y prevalencia crecientes, pronóstico pobre y alto costo de atención.

El hipotiroidismo representa uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, con predominio en el sexo femenino en una proporción entre 5 y 8 veces superior a los varones. La prevalencia de hipotiroidismo clínicamente sintomático es del 0,1% en varones y 1,9% en mujeres, con una incidencia anual de 0,4% en mujeres y 0,06% en varones. Esta prevalencia aumenta en mayores de 60 años de ambos sexos, oscilando entre el 0,5-5%. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico oscila entre el 4-10%, porcentajes que también aumentan en mayores de 60 años⁴.

Estudios recientes reportan incremento en la morbilidad y mortalidad ante la presencia de alteraciones tiroideas en pacientes sometidos a Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal. A pesar de que la disfunción tiroidea es más común en la enfermedad Renal crónica, éste permanece subdiagnosticado debido a su presentación inespecífica, crónica, sutil y a veces atípica y además porque las pruebas de función tiroidea se pueden alterar por la polifarmacia que frecuentemente se administra a estas personas. Las prevalencias de hipotiroidismo reportadas en la literatura son variables, debido en parte a los diferentes métodos de diagnóstico utilizados, al tipo de población estudiada y probablemente a diferentes geografías y étnias⁵.

La ERC se asocia con una mayor prevalencia de hipotiroidismo primario, tanto manifiesto como subclínico, pero no con hipertiroidismo^{6,7,8}. De hecho, la prevalencia de hipotiroidismo primario, principalmente en la forma subclínica, aumenta a medida que disminuye la TFG⁸. Un estudio reciente ha demostrado una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 7% en pacientes con una TFG estimada ≥ 90 ml / min que aumentó a 17,9% en sujetos con una TFG < 60 ml / min⁹. La prevalencia de hipotiroidismo es mayor en las mujeres y se asocia con una mayor frecuencia de títulos altos de anticuerpos antitiroideos⁶. Por ejemplo,

la prevalencia de disfunción tiroidea en Chile en personas de 15 o más años de edad en ambos sexos fue de 19.4%, en hombres tuvo una prevalencia de 17.3% y en mujeres 21.5%²⁷. En tres estados norteamericanos (Utah, Nevada y Arizona), se reportó una prevalencia de hipotiroidismo de 4.6% en población mayor de 12 años, siendo la tiroiditis crónica autoinmune la etiología más frecuente (prevalencia de 5.13%)¹⁰. En otros estudios la frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes adultos con ERC se reporta del 5 al 30%, sin embargo, en una población de 360 pacientes con ERC, reportan una frecuencia de alteraciones tiroideas en ERC del 38.6%, donde lo más común fue el hipotiroidismo subclínico con 27.2%, seguido de hipotiroidismo 8.1% e hipertiroidismo subclínico en el 3.3% de los casos¹². Otro estudio con 14623 pacientes reporta que la prevalencia de hipotiroidismo aumenta con niveles más bajos de tasa de filtración glomerular reportando en general que el 56% de los casos de hipotiroidismo se consideraron como subclínicos¹³.

En caso de hipotiroidismo subclínico reporta una frecuencia del 20 al 25% y el síndrome de T3 baja, o también referido como síndrome eutiroideo enfermo, con una frecuencia de presentación en pacientes con ERC del 20 al 80%¹⁴.

La disfunción tiroidea adquiere características especiales en aquellos pacientes con enfermedad renal avanzada¹⁵. Se ha informado una mayor prevalencia de hipotiroidismo primario no autoinmune en pacientes con nefropatía diabética avanzada bajo tratamiento conservador en comparación con pacientes no diabéticos con nefropatía. Es posible que estos pacientes tuvieran un manejo renal deficiente del yodo, lo que provocó un aumento de los niveles séricos de yodo con una prolongación del efecto WolffChaikoff¹⁶. La prevalencia de hipertiroidismo en la ERC es similar a la encontrada en la población general (aproximadamente 1%), en áreas con una ingesta inadecuada de yodo⁷.

La ERC afecta la función tiroidea de muchas maneras, incluyendo bajos niveles de hormona tiroidea circulante, metabolismo periférico alterado, escasa unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido tisular de hormona tiroidea y una alteración en el almacenaje de yodo en la glándula tiroidea¹⁷. Asimismo, el ritmo circadiano de la TSH, con una disminución del pico vespertino y de la amplitud de los pulsos secretores y su glicosilación están alterados¹¹. Recordar

que las alteraciones tiroideas en nefrópatas incrementan 2-3 veces el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a Terapia de Reemplazo Renal²³.

Los pacientes en Hemodiálisis tienen niveles bajos de hormona tiroidea y TSH elevado, generalmente no se considera reflejen “hipotiroidismo” en este grupo selecto de pacientes y es más indicativo de enfermedad no tiroidea (Eutiroido Enfermo) que de hipotiroidismo. En una cohorte de 137 pacientes los niveles de T3L están inversamente relacionados con aterosclerosis carotídea, pero no con calcificación de las arterias coronarias en pacientes en hemodiálisis, así como también los niveles de T3L son inversamente asociados a rigidez arterial en no diabéticos¹⁸. Cuanto menor es la concentración de T₃, mayor es el grado de inflamación y peor es el estado nutricional y la función cardíaca. Por lo tanto, el bajo T₃ se asocia con una desventaja de supervivencia¹⁹. Finalmente, se ha informado recientemente que los niveles bajos de T₃ antes del trasplante renal se asocian con una disminución de la supervivencia del injerto.

En Diálisis Peritoneal existe un aumento en la prevalencia de hipotiroidismo (especialmente subclínico) y bajos niveles de T₃, tiroxina unida a tiroglobulina; T₄ y T₃ son eliminadas por el efluente peritoneal en baja concentración (10% y 1%, respectivamente) y compensadas rápidamente^{20,21,22}. En un estudio de 82 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), encontraron que el hipotiroidismo subclínico fue prevalente; además, encontraron que niveles elevados de TSH fueron significativamente relacionados con disfunción sistólica ventricular izquierda en este grupo de pacientes. En México estudiaron a 76 pacientes en DP, de los cuales el 80.3% estaban en DPCA; reportando que el 96.1% de los pacientes presentaba, al menos, una alteración en alguna hormona tiroidea, 16 pacientes con hipotiroidismo subclínico y 4 con hipotiroidismo primario¹¹; otro estudio de 84 pacientes, reportan que las puntuaciones de calcio de las arterias coronarias realizadas por tomografía computada los niveles de T3L fueron fuertemente asociadas con rigidez arterial, calcificación coronaria y mortalidad²³.

Es por estos motivos que es importante hacer un manejo fino de la disfunción tiroidea para evitar futuras complicaciones, por cual es necesario demostrar la alta prevalencia de dicha patología en nuestros pacientes que acuden a Hemodiálisis y diálisis peritoneal.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. EPIDEMIOLOGIA DE HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo representa uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, con predominio en el sexo femenino en una proporción entre 5 y 8 veces superior a los varones. La prevalencia de hipotiroidismo clínicamente sintomático es del 0,1% en varones y 1,9% en mujeres, con una incidencia anual de 0,4% en mujeres y 0,06% en varones. Esta prevalencia aumenta en mayores de 60 años de ambos sexos, oscilando entre el 0,5-5%. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico oscila entre el 4-10%, porcentajes que también aumentan en mayores de 60 años⁴.

En una revisión realizada en una comunidad del Reino Unido, el estudio registró una concentración de TSH sérica anormalmente alta en 7,5% de mujeres y 2,8% de hombres²⁵. En el reciente estudio NHANES III de 17.353 norteamericanos que representaron la demografía de EEUU, 4,6% tuvo un nivel elevado de TSH, 0,3% con hipotiroidismo sintomático y 4,3% con hipotiroidismo leve²⁴. Asimismo, en mujeres mayores de 60 años de edad en una práctica médica general en Birmingham, el hipotiroidismo sintomático y leve estuvo presente en 2,0% y 9,6% respectivamente. En mujeres y hombres evaluados en una feria de salud de Colorado²⁶, la frecuencia de hipotiroidismo fue mayor en blancos que en hispanos y afroamericanos (5,1%, 4,1% y 1,7% respectivamente)²⁴.

Recientemente la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (20) evaluó la prevalencia de disfunción tiroidea en Chile en personas de 15 o más años de edad. La metodología utilizada incluyó mediciones de TSH (total de 2.704 muestras) y preguntas de encuesta de autoreporte. No se realizó medición de T4 por lo que no se pudo diferenciar en el caso de hipotiroidismo si era primario o central. La prevalencia de hipotiroidismo en ambos sexos fue de 19.4% (95% I.C. 16.9-22.3). En hombres tuvo una prevalencia de 17.3% (95% I.C. 13.4-22.0) y en mujeres 21.5% (95% I.C. 18.3-25.0). Estos resultados son altos considerando lo reportado en la literatura internacional²⁷. Es posible que la muestra haya incluido un mayor porcentaje de adultos mayores, los que estadísticamente tienen alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico. Esta condición no fue evaluada separadamente del hipotiroidismo clínico ya que en este estudio no se midieron las concentraciones de hormonas tiroideas en sangre. En tres estados norteamericanos (Utah, Nevada y Arizona), se reportó una

prevalencia de hipotiroidismo de 4.6% en población mayor de 12 años, siendo la tiroiditis crónica autoinmune la etiología más frecuente (prevalencia de 5.13%)¹⁰. En caso de Hipotiroidismo Subclínico, esta condición es más común en países con ingesta normal o alta de yodo.

2.2. CLASIFICACIÓN

Cuando se produce el fallo en la glándula tiroidea, hablamos de HTP (**Hipotiroidismo Primario**), del que distinguimos dos formas:

- Hipotiroidismo subclínico: elevación de tirotrópina (TSH) en presencia de concentraciones séricas normales de tiroxina libre (T4l) y triyodotironina libre (T3l).
- Hipotiroidismo franco o manifiesto: elevación de TSH con disminución de T4l.

Fallo del eje hipotálamo-hipofisario: Se denomina **hipotiroidismo central**. Los niveles de TSH se encuentran disminuidos bien por déficit en su producción a nivel hipofisario (**hipotiroidismo secundario**) o por un fallo en la secreción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) por parte del hipotálamo (**hipotiroidismo terciario**).

Resistencia a hormonas tiroideas. Aunque su frecuencia sea baja, la sintomatología del hipotiroidismo puede deberse a un fallo en los tejidos diana, con resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. En este caso encontraremos elevación de T4l y T3l con TSH elevada²⁸.

2.3. ETIOLOGÍA

Una gran variedad de desórdenes funcionales o estructurales pueden ser causales de hipotiroidismo, la severidad del mismo dependerá del grado y la duración del déficit tiroideo²⁹. Ver cuadro en siguiente pagina²⁹.

2.4. CLÍNICA

Debido a que las hormonas tiroideas actúan sobre múltiples órganos, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy diversas. La clínica es independiente de la causa y depende principalmente de la severidad del déficit hormonal, del tiempo de evolución y de la repercusión sobre los diferentes tejidos.

Tabla 1 Etiología

| HIPOTIROIDISMO PRIMARIO | |
|---|--|
| Etiología | Factores desencadenantes y/o relacionados |
| Tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto) | <ul style="list-style-type: none"> Hipotiroidismo clínico Hipotiroidismo subclínico |
| Iatrogénico | <ul style="list-style-type: none"> Tiroidectomía Dosis terapéutica de I¹³¹ Radioterapia externa |
| Déficit y exceso de yodo | |
| Drogas | <ul style="list-style-type: none"> Tionamidas Amiodarona Lítio Interferón alfa Perclorato |
| Enfermedades Infiltrativas | <ul style="list-style-type: none"> Tiroides de Riedel Hemocromatosis Sarcoidosis Amiloidosis |
| Hipotiroidismo congénito | <ul style="list-style-type: none"> Disgenesia tiroidea: agenesia, hipoplasia, ectopia Dishormonogénesis: defectos del transporte de yodo (mutaciones del NIS, pendrina). |
| Hipotiroidismo transitorio | <ul style="list-style-type: none"> Tiroiditis indolora o silente Tiroiditis postparto Tiroiditis subaguda |
| HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O CENTRAL | |
| Etiología | Factores desencadenantes y/o relacionados |
| Tumores | <ul style="list-style-type: none"> Adenoma hipofisario Craneofaringioma Disgerminoma, metástasis |
| Cirugía, radioterapia | |
| Vascular | <ul style="list-style-type: none"> Necrosis isquémica y hemorrágica |
| Enfermedades Infiltrativas | <ul style="list-style-type: none"> Hemocromatosis Sarcoidosis |
| Hipófisis linfocitaria | |
| Congénito | <ul style="list-style-type: none"> Hipoplasia hipofisaria Displasia septo-óptica |
| HIPOTIROIDISMO "PERIFÉRICO" | |
| Etiología | Factores desencadenantes y/o relacionados |
| Resistencia a las hormonas tiroideas Hipotiroidismo por consumo. | |

Fuente: Jameson, J. Larry y Anthony P. Weetman 2011.

Esta sintomatología suele instaurarse de forma progresiva, siendo uno de los síntomas de aparición más precoz la astenia y/o pequeñas ganancias de peso. Por todo ello, el espectro clínico del hipotiroidismo es muy variado y ha cambiado aún más en los últimos años debido a su diagnóstico precoz³⁰.

Síntomas y signos más frecuentes²⁹:

Tabla 2 Síntomas y signos

| SÍNTOMAS | SIGNOS |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Intolerancia al frío | Piel seca/fría |
| Astenia | Uñas quebradizas |
| Estreñimiento | Cabello seco, sin brillo |
| Disminución de la concentración | Voz ronca |
| Caída de cabellos | Hipertensión arterial |
| Hipersomnia | Galactorrea |
| Artralgias | Hipermenorrea/Polimenorrea |
| Mialgias | Reflejos osteotendinosos lentos |
| Hipoactividad | Anemia |
| Labilidad emocional | Hipercolesterolemia |
| Depresión | Madarosis (caída de las cejas) |
| Ganancia de peso | Tinte carotínico de la piel |

Fuente: Jameson, J. Larry y Anthony P. Weetman 2011.

Piel y anejos: el hipotiroidismo produce una acumulación de ácido hialurónico que altera la composición de la sustancia de base en la dermis y en otros tejidos. Este material es higroscópico y produce un edema mucinoso, que es el responsable de los rasgos engrosados y del aspecto edematoso (mixedema) en el hipotiroidismo florido. Este edema mucinoso no deja fóvea a la presión y se suele hacer más manifiesto alrededor de los ojos, en el dorso de las manos y pies, y en las fosas supraclaviculares. Se produce macroglosia y engrosamiento de mucosas faríngea y laríngea. Además del aspecto edematoso, la piel está pálida y gris como resultado de la vasoconstricción cutánea. La hiper胡萝卜素emia da a la piel un tinte amarillento que se observa sobre todo en las palmas de las manos, pero no produce ictericia en las escleróticas. La secreción de las glándulas sudoríparas y sebáceas está disminuida, lo que da lugar a que la piel esté reseca y áspera. Suele haber mayor tendencia a la aparición de hematomas por fragilidad capilar. El cabello y vello corporal están secos y quebradizos, sin brillo y tienden a caerse. Se puede perder vello de las zonas temporales de las cejas, aunque esto no es específico del hipotiroidismo. Las uñas están quebradizas y crecen lentamente.

Sistema cardiovascular: el gasto cardíaco en reposo está disminuido por la reducción tanto del volumen sistólico como de la frecuencia cardíaca, lo que refleja la pérdida de los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de las hormonas tiroideas. La resistencia vascular periférica en reposo está alterada y el volumen sanguíneo disminuido. Estas alteraciones hemodinámicas producen una disminución de la tensión diferencial, una prolongación del tiempo de circulación y una disminución del flujo sanguíneo a los tejidos. En el hipotiroidismo primario grave, la silueta cardíaca está aumentada de tamaño y los tonos cardíacos tienen una intensidad disminuida. Estos hallazgos son la consecuencia del derrame del saco pericárdico con líquido rico en proteínas y en glucosamiglicanos. Los cambios electrocardiográficos incluyen bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, baja amplitud de ondas P y del complejo QRS, alteraciones en el segmento ST y ondas T aplanadas o invertidas.

Aparato respiratorio: la afectación mixedematosa de la musculatura y la depresión de los estímulos ventilatorios contribuyen a la hipoventilación. Puede coexistir apnea obstructiva del sueño como resultado de la macroglosia.

Sistema nervioso central y periférico: todas las funciones intelectuales (pensamiento, memoria, aprendizaje), incluyendo el habla, están enlentecidas y/o disminuidas. Existe una pérdida de iniciativa y es marcado el letargo y la somnolencia. En pacientes ancianos, esta sintomatología puede confundirse con una demencia senil. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes son de tipo depresivo o paranoide, y pueden llegar a producir agitación (locura mixedematosa). Puede asociarse cefalea, alteración de la visión nocturna e hipoacusia de percepción por mixedema del octavo par craneal. El depósito de glucosaminoglucanos a nivel del nervio mediano puede producir síndrome del túnel carpiano.

Sistema muscular: son frecuentes la rigidez y los dolores musculares que empeoran con temperaturas frías. El retraso de la contracción y la relajación muscular produce una lentitud de movimientos y un retraso en los reflejos osteotendinosos. La masa muscular puede estar aumentada o disminuida debido al mixedema intersticial. Puede haber mioclonías. La creatina-fosfoquinasa (CPK) derivada del músculo esquelético estará elevada en función de la severidad del hipotiroidismo.

Función renal: el hipotiroidismo produce una disminución del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y de la capacidad tubular reabsortiva. La concentración de creatinina es normal y el ácido úrico puede estar elevado. La presencia de hiponatremia que se produce en ocasiones se debe a que el nivel de sodio intercambiable está aumentado.

Sistema hematopoyético: como respuesta a la disminución de las necesidades de oxígeno y a la disminución de la producción de eritropoyetina, la masa eritrocitaria está disminuida. La manifestación más frecuente es una anemia normocítica normocrómica leve. La adhesión plaquetaria y la coagulación pueden estar alteradas. La fórmula y recuento de leucocitos suele ser normal.

Función hipofisaria y suprarrenal: en el hipotiroidismo primario de larga evolución, la hiperplasia de células tirotrópicas puede hacer que la hipófisis aumente de tamaño, lo que raramente afectará a la función de otras células hipofisarias. Los pacientes con hipotiroidismo grave pueden tener la prolactina sérica aumentada estimulada por la TRH, pudiendo presentar galactorrea.

En el hipotiroidismo primario grave y de larga evolución, la función hipofisaria y suprarrenal pueden estar secundariamente disminuidas, y se puede precipitar una

insuficiencia suprarrenal por estrés o por el tratamiento sustitutivo rápido con hormona tiroidea. La tasa de recambio de aldosterona está disminuida, pero el nivel plasmático es normal. La actividad de renina plasmática está disminuida y la sensibilidad a la angiotensina II (AG-II) aumentada.

Aparato digestivo: es frecuente la aparición de síntomas gastrointestinales como estreñimiento por disminución de la actividad peristáltica. El edema intersticial puede condicionar la aparición de malabsorción. Las pruebas de función hepática suelen ser normales, pero las concentraciones de transaminasas pueden estar elevadas, probablemente por una disminución de la eliminación.

Función reproductora: los varones con hipotiroidismo pueden presentar disminución de la libido, oligospermia y disfunción eréctil. En mujeres aparece disminución de la libido y anovulación, así como sangrado menstrual por privación excesiva e irregular, debido a una alteración en la secreción de progesterona y persistencia de proliferación del endometrio. La fertilidad está reducida y pueden producirse abortos espontáneos, aunque muchos embarazos tienen éxito.

Metabolismo energético: tanto la síntesis como la degradación de proteínas están disminuidas. El hipotiroidismo se asocia con una disminución en la liberación de glucosa al músculo esquelético y al tejido adiposo. Las hormonas tiroideas estimulan la expresión del transportador sensible de glucosa (GLUT-4), cuyos niveles están disminuidos en el hipotiroidismo. Sin embargo, el hipotiroidismo también se ha asociado con una menor gluconeogénesis. En general, el efecto neto de estas influencias del hipotiroidismo sobre las concentraciones séricas de glucosa es mínimo. Tanto la síntesis como la degradación de los lípidos está disminuida, especialmente esta última, por lo que el efecto neto es una acumulación de lípidos, especialmente de baja densidad (LDL) y de triglicéridos³¹.

2.5. DIAGNOSTICO

Recordaremos que se distinguen dos niveles de HTP (PRIMARIO) según los valores hormonales³⁰:

Hipotiroidismo subclínico: elevación de TSH en presencia de concentraciones séricas normales de T4l y T3l. Rara vez la TSH alcanza valores > 10 mU/l.

Hipotiroidismo franco o manifiesto: elevación de TSH con disminución de T4l.

En el caso de los **hipotiroidismos centrales** (1%), encontraremos T4 baja con TSH baja o inapropiadamente normal.

Cuando los niveles de TSH están elevados (HTP), debe realizarse una confirmación de dicho resultado, determinar niveles de T4l, Ac anti-TPO y Ac antitiroglobulina que confirmen la etiología primaria autoinmune (anticuerpos positivos en el 90% de los pacientes con etiología autoinmune).

La ausencia de autoinmunidad conlleva la necesidad de buscar otras causas de hipotiroidismo como el transitorio, trastornos infiltrativos, irradiación externa, aunque un 10% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto no van a presentar Ac anti-TPO detectables.

En el **hipotiroidismo secundario o terciario** encontramos TSH baja o inapropiadamente normal con una T4l disminuida. En ocasiones, los niveles de TSH pueden encontrarse ligeramente incrementados (entre 7-15 mU/l) debido a la secreción de una TSH biológicamente inactiva. El paciente diagnosticado de hipotiroidismo central debe ser evaluado de toda la función del eje hipotálamo-hipofisario³⁰.

Es importante el diagnóstico diferencial de hipotiroidismo con cuadros de **resistencia a hormonas tiroideas**, pacientes con alteraciones analíticas sin enfermedad tiroidea (durante la fase de recuperación de una enfermedad) o adenomas hipofisarios secretores de TSH. Varios estudios han indicado este efecto de la edad en los niveles de TSH, la cual se incrementa 0,3 mU/l por cada 10 años de edad por encima de los 30-39 años. El estudio NHANES III puso de manifiesto que el límite superior de TSH (percentil 97,5) en individuos de 30-35 años fue de 3,5 mU/l, 4,4 mU/l en individuos de 50-59 años, 5,9 mU/l entre 70-79 años y 7,5 mU/l en mayores de 80 años³³. Por ello, pequeñas elevaciones de TSH en ancianos no reflejan un déficit de hormonas tiroideas sino cambios en el set point del eje hipotálamo-hipofisario debido a la edad.

En una revisión reciente del hipotiroidismo realizada por la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) se establece un nivel de normalidad de TSH en áreas con aporte de yodo suficiente entre 0,45 y 4,12 mU/l³⁰.

2.5.1. EN PACIENTES ADULTOS

- Hipotiroidismo primario manifiesto o franco: TSH > 10 mU/l con T4l disminuida.
- Hipotiroidismo primario severo: TSH > 10 mU/l con disminución de T4l y T3l.
- Hipotiroidismo subclínico:
 - Leve: TSH 4,5-9,9 mU/l con T4l normal.
 - Severo: TSH ≥ 10 con T4l normal.
- Hipotiroidismo central: T4l baja y TSH baja o inapropiadamente normal³².

2.5.2. EN ANCIANOS (> 70 años)

Hipotiroidismo subclínico leve: TSH > 7 mU/l con T4l normal.

Hipotiroidismo primario: TSH > 10 mU/l con T4l disminuida.

Hipotiroidismo central: T4l baja y TSH disminuida o inapropiadamente normal.

2.6. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

El tratamiento de elección del hipotiroidismo es la levotiroxina (T4). Los objetivos del tratamiento con T4 son³⁴:

- Resolver los síntomas y signos del hipotiroidismo.
- Conseguir la normalización de los niveles de TSH.
- Evitar el sobretratamiento, sobre todo en personas mayores, por el riesgo de efectos adversos que ello conlleva.

En condiciones normales, el tiroides de una persona sana produce 85 μ g de T4 diariamente. De los 33 μ g de T3 que se producen en una persona normal, el 80% deriva de la conversión periférica de T4 a T3, y sólo el 20% de T3 se produce en el interior de la glándula tiroidea. Por tanto, la T4 se define como una prohormona cuya principal ventaja es que la conversión a T3 se regula fisiológicamente según las necesidades de los tejidos. La vida media de la T4 es de 7 días, por lo que la omisión de una dosis aislada carece de repercusión clínica. Entre el 70-80% de la dosis que se administra va a ser absorbida a lo largo del intestino delgado (21% en duodeno, 45% en yeyuno proximal y 34% yeyuno distal e íleon).

Se recomienda su ingesta en ayunas, 30-60 minutos antes de desayunar o antes de irse a dormir (habiendo pasado al menos 3 horas desde la última ingesta).

Algunos alimentos (café, fibra, soja) y fármacos (hierro, calcio, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, colestiramina y anticonvulsivantes) disminuyen la absorción de T4, por lo que no deben administrarse simultáneamente³⁰.

A la hora de iniciar el tratamiento con T4, habrá muchas variables a tener cuenta como son³⁴:

- El grado de alteración hormonal del paciente y la causa este.
- La edad y el peso.
- El embarazo y, en mujeres en edad fértil, el deseo gestacional.
- El contexto clínico del paciente o la presencia de enfermedades asociadas (cardiopatía, etc.).

Dosis de acuerdo a edad:

Tabla 3 Tratamiento de acuerdo a edad

| Edad/Situación | Edad/Situación (dosis de inicio LT4) |
|---|---|
| Adultos con HT primario | 1,6-1,8 µg/kg/día 2-2,5 µg/kg/día si dosis supresora |
| Pacientes > 50-60 años | 25-50 µg/día |
| Pacientes > 75-80 años | 12,5-25 µg/día |
| Pacientes con enfermedad coronaria | 12,5 µg/día |
| Embarazo | 30-50% incremento dosis (2-2,4 µg/kg/día) |
| HT congénito | 10-15 µg/kg/día |
| HT durante los primeros 6 meses de vida | 8-10 µg/kg/día |
| HT tras los primeros 6 meses de vida | |
| 6-12 meses | 6-8 µg/kg/día |
| 1-5 años | 5-6 µg/kg/día |
| 6-12 años | 4-5 µg/kg/día |
| >12 años | 1-3 µg/kg/día |
| HT central infantil | 8-10 µg/kg/día |
| HT central juvenil y edad adulta | 1,3 µg/kg/día |

HT: hipotiroidismo; LT4: levotiroxina.

Fuente: Biondi B, Wartofsky L. 2014

Objetivo de la TSH en relación a la edad y situación clínica del paciente³¹:

Tabla 4 Objetivo de la TSH

| Edad/Situación clínica | Objetivo TSH (mU/l) |
|--------------------------|--|
| Preconcepción | < 2,5 mU/l |
| Embarazo | 1.º trimestre 2-2,5 mU/l 2.º y 3.º trimestre < 3 mU/l |
| Pacientes jóvenes | 1-2,5 mU/l |
| Pacientes con edad media | 1,5-3 mU/l |
| ≤ 60 años | < 4,5 mU/l |
| 60-70 años | < 6 mU/l |
| > 70 años | < 8 mU/l |
| HT central | T4l en límite alto de la normalidad |
| Cáncer de tiroides | Dependerá del riesgo de recidiva de cada paciente |

HT: hipotiroidismo; T4l: tiroxina libre; TSH: tirotropina.

Fuente: Elviro Peña 2015.

La Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) recomienda el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes con niveles de TSH > 10 mU/l. El tratamiento entre el rango de referencia por edad y 10 debería ser considerado si existen síntomas de la enfermedad, autoinmunidad positiva o evidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular³⁰. El riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con hipotiroidismo subclínico es controvertido y los distintos estudios muestran un aumento de morbilidad cardiovascular con niveles de TSH > 10 mU/l³⁰.

La Sociedad Europea de Tiroides (ETA) en sus recientes recomendaciones sobre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico establece el siguiente algoritmo de actuación³⁶:

Edad ≤ 70 años

TSH < 10 mU/l: tratar si existen síntomas de hipotiroidismo, bocio, autoinmunidad positiva, dislipidemia, deseo gestacional o diabetes³⁵.

TSH < 10 mU/l sin nada de lo anterior: observar y repetir la analítica en 6 meses³⁵.

TSH ≥ 10 mU/l: tratamiento con T4.

Edad > 70 años

TSH < 10 mU/l: observar y repetir en 6 meses³⁵.

TSH ≥ 10 mU/l: considerar tratamiento si existen síntomas de hipotiroidismo o alto riesgo cardiovascular.

2.7. SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Se denomina síndrome del eutiroideo enfermo (SEE) a la alteración tiroidea que aparece asociada a enfermedades graves, estrés fisiológico o ayuno prolongado. En dichas situaciones se producen alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipofisario con alteración de la secreción de TSH y del metabolismo extratiroideo de las hormonas periféricas. Es posible que dichas alteraciones no sean más que un mecanismo de adaptación fisiológico que actúa de forma protectora frente al hipercatabolismo asociado a la enfermedad severa, y de hecho no existe evidencia de que la corrección de las hormonas tiroideas en este contexto aporte beneficio.

La interpretación de las pruebas de función tiroidea en pacientes críticos resulta especialmente difícil. En general, por esta razón no es recomendable evaluar de forma rutinaria la función tiroidea en el paciente grave, salvo que exista sospecha de enfermedad tiroidea o hipofisaria subyacente.

El patrón típico del SEE cursa con niveles séricos de T3 disminuidos, rT3 aumentados, TSH normal o disminuida y niveles de T4 variables.

El descenso en los niveles de T3 se debe a la disminución en la actividad de la 5'-monodesyodasa que convierte la T4 en T3. Se han indicado como posibles mecanismos en esta disminución de la actividad de la 5'-monodesyodasa el incremento de las concentraciones de cortisol, ácidos grasos libres y citoquinas, así como posibles tratamientos con amiodarona y propranolol. Las concentraciones disminuidas de T3 ayudan al diagnóstico diferencial del SEE con el hipertiroidismo. La elevación de la rT3 es consecuencia de un incremento en su formación (por disminución de la actividad de la 5'-monodesyodinasa) y por disminución del aclaramiento (al disminuir la actividad de dicha enzima, disminuye la conversión de rT3 a T2). Como resultado la concentración sérica de rT3 se encuentra elevada. Como excepción, pacientes con VIH y enfermos con insuficiencia renal, estadio terminal o síndrome nefrótico presentan típicamente niveles de rT3 normales o disminuidos. El aumento de rT3 permite realizar el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y SEE, puesto que en el primero la rT3 estaría disminuida. Sin embargo, estudios recientes cuestionan la utilidad de la rT3 para dicho diagnóstico diferencial.

Los niveles de TSH suelen mantenerse dentro de los parámetros de referencia o bien disminuidos pero detectables (habitualmente se encuentran entre 0,05-0,3 mU/l), por

lo que niveles de TSH $< 0,01$ deben hacer sospechar la existencia de hipertiroidismo. La disminución de TSH en el SEE es secundaria a la inhibición de la célula tirotrópa por acción de la somatostatina y citoquinas (IL-1, IL-6, TNF). En los periodos de recuperación de la enfermedad puede elevarse la TSH de forma transitoria.

Los niveles de T4 son variables dependiendo de la severidad de la enfermedad de base que condiciona la aparición del SEE. Lo más frecuente es que los niveles de T4 sean normales.

El SEE se instaura a las pocas horas del inicio de la situación crítica. Las magnitudes de las alteraciones tiroideas se correlacionan con la severidad de la enfermedad y el pronóstico. Cuanto menor es la concentración de T4, mayor concentración de rT3, y menor el cociente de T3/rT3, mayor mortalidad. Sin embargo, no existen evidencias concluyentes sobre la mejora del pronóstico tras tratamiento y corrección de la función tiroidea, por lo que el consenso actual es no instaurar tratamiento³¹.

2.8. ALTERACIONES TIROIDES EN EL PACIENTE EN DIÁLISIS

Un óptimo funcionamiento del riñón es necesario para procurar la síntesis, secreción, metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas (HT)²¹.

Al presentarse la enfermedad renal crónica (ERC), definida como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) < 60 mL/min/1.73 m²; o como la presencia de daño renal (albuminuria, alteraciones sedimento urinario, de imagen y/o histológicas) de forma persistente durante al menos 3 meses^{40,41}, se ve alterado el metabolismo, distribución, degradación y excreción de las hormonas tiroideas^{37,17}.

Al presentar el paciente un FG < 15 mL/min/1.73 m², se denomina ERC terminal y es momento de iniciar tratamiento sustitutivo renal, el cual puede ser hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) o trasplante renal.

Estudios recientes reportan incremento en la morbilidad y mortalidad ante la presencia de alteraciones tiroideas en pacientes sometidos a terapia de reemplazo Renal. Las hormonas tiroideas tienen efectos pre-renales mediados por el sistema cardiovascular y el flujo sanguíneo renal, así como un efecto directo sobre el riñón mediado por la FG, secreción y reabsorción tubular a nivel del túbulo contorneado proximal²². El riñón es implicado en la producción de T3 mediante desyodación local de T4 por la isoforma D1 de la enzima T4-5' desyodinasas^{44,45}.

Se han encontrado diversas alteraciones en ERC, aunque esta es una interacción en ambos sentidos, ya que las enfermedades tiroideas pueden asociarse a glomerulopatías. Dentro de las glomerulopatías asociadas con la enfermedad tiroidea se encuentran la nefropatía membranosa, la nefropatía por IgA, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la enfermedad de cambios mínimos^{22,37}.

La etiología de las alteraciones tiroideas en ERC es multifactorial y no del todo entendida⁴⁶, incluye la disminución de la actividad de la desyodinasas, reducción en la excreción de iodo inorgánico, toxinas urémicas, acidosis metabólica, desnutrición, uso de heparina en HD, edad avanzada, infección por virus de hepatitis C y fármacos (amiodarona, esteroides, beta bloqueadores, litio, rifampicina, etcétera)^{37,46}, y más recientemente se ha descrito que los fármacos inhibidores de la tirosin cinasa (sunitinib, sorafenib, imatinib, etc.) inducen disfunción tiroidea⁴⁷.

La ERC afecta la función tiroidea de muchas maneras, incluyendo bajos niveles de hormona tiroidea circulante, metabolismo periférico alterado, escasa unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido tisular de hormona tiroidea y una alteración en el almacenaje de yodo en la glándula tiroidea¹⁷.

Asimismo, el ritmo circadiano de la TSH, con una disminución del pico vespertino y de la amplitud de los pulsos secretorios^{11,22}, y su glicosilación están alterados; estos pacientes tienen baja la T3 y anormales o reducidos niveles de T4, y consecuentemente elevación de la TSH²².

A pesar de la disminución de T4 y T3 circulantes, la TSH puede no estar elevada, esta ausencia de elevación no se debe a una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, ya que pacientes con insuficiencia renal e hipotiroidismo verdadero pueden presentar una respuesta de TSH alta; la reducción en tiroxina total (T4t) se atribuye a la presencia de inhibidores que alteran la unión a esta globulina transportadora de tiroxina (TBG)^{8,11,46}, y tiende a disminuir en los pacientes en DP¹¹. La frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes adultos con ERC se reporta del 5 al 30%¹¹, sin embargo, Khatiwada *et al*¹³, en una población de 360 pacientes con ERC, reportan una frecuencia de alteraciones tiroideas en ERC del 38.6%, donde lo más común fue el hipotiroidismo subclínico con 27.2%, seguido de hipotiroidismo 8.1% e hipertiroidismo subclínico en el 3.3% de los casos. Chonchol *et al*⁹ estudiaron a 3089 pacientes con ERC, encontrando que el 9.5% tenían hipotiroidismo subclínico;

además reportan un incremento en la prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 7% con $FG \geq 90$ mL/ min/1.73 m² y del 17.9% cuando la FG es < 60 mL/ min/1.73 m². Lo *et al*⁸, en 14 623 pacientes reportan que la prevalencia de hipotiroidismo aumenta con niveles más bajos de tasa de filtración glomerular con odds ratio (OR) de 1.07 con FG mayor de 90 mL/min/1.73m² hasta un OR de 1.97, con FG menor de 30 mL/min/1.73m²; reportando en general que el 56% de los casos de hipotiroidismo se consideraron como subclínicos.

El hipotiroidismo subclínico reporta en una frecuencia del 20 al 25%¹⁴. El síndrome de T3t baja, o también referido como síndrome eutiroideo enfermo tiene frecuencia de presentación en pacientes con ERC del 20 al 80%^{14,45}.

En la ERC frecuentemente se encuentran alteraciones en las hormonas tiroideas sin trastorno subyacente intrínseco. Una variedad de alteraciones en el metabolismo y los niveles de hormonas tiroideas se han descrito: niveles de T3 son frecuentemente bajos, que reflejan una disminución en la conversión periférica de T4 en T3. Esta anormalidad no está asociada con una mayor conversión de T4 a la T3 reversa (T3r) metabólicamente inactivos, puesto que los niveles de Tr3 son típicamente normales. Este hallazgo distingue a pacientes urémicos de aquellos con enfermedades crónicas, que se caracterizan por mayor T3r⁵².

Dentro de las alteraciones tiroideas en etapa dialítica están el hipotiroidismo subclínico, la enfermedad no tiroidea, el síndrome de T3 baja, el hipotiroidismo primario (no autoinmune) y el hipertiroidismo. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico aumenta constantemente conforme disminuye la FG.

La primera anormalidad y la más común de la función tiroidea en pacientes con nefropatía crónica es un bajo nivel de T3 (especialmente triyodotironina total (T3t) mayor que T3L)²², en la ERC se sobreponen los síntomas de hipotiroidismo en este grupo de pacientes por lo que se debe tener alta sospecha para su diagnóstico⁵⁶.

La T3 baja se produce en la ERC debido a varias razones: el ayuno, la acidosis metabólica crónica y la desnutrición proteica crónica que afectan la desyodación de yodotironina, así como las proteínas de unión de T3, reduciendo la conversión periférica de T4 a T3 y su unión a proteínas^{14,22}. Además, las citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6 inhiben

la expresión de la enzima tipo 5'-desyodasa, que es responsable de la conversión periférica de T4 a T3^{21,22,55}.

Algunos estudios han correlacionado los bajos niveles de T3 (especialmente T3t, no la T3L) en pacientes con nefropatía crónica con niveles más altos de marcadores de inflamación [proteína C reactiva altamente sensible (hsCRP), IL-6, etc.], desnutrición (menor prealbúmina, IGF-1), aumento en la disfunción endotelial, función cardíaca deteriorada, pobre sobrevida y mayor mortalidad por todas las causas^{19,22,57,59,60,61}, otros autores han demostrado que los niveles bajos de T3l y no de T3t están asociados con mayor mortalidad, explicado en parte por su asociación subyacente con el estado nutricional y la inflamación⁵².

Los efectos de la disfunción tiroidea en el riñón, tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, afectan el flujo vascular renal, el filtrado glomerular, la función tubular, la homeostasis electrolítica, las funciones de las bombas de los electrolitos y la estructura del riñón. Fernández-Reyes *et al*⁵⁴., describen que los niveles de T3L pueden estar disminuidos en la ERC por varios mecanismos, tales como: 1) Malnutrición: una disminución en la ingesta de alimentos llevaría a una reducción en la conversión de T4 a T3L, con la finalidad de disminuir el gasto energético y frenar el catabolismo proteico; 2) Inflamación: en la ERC existe un estado inflamatorio crónico que parece también se ha relacionado con la disminución de T3L durante la diálisis; 3) Insuficiencia renal per se: por acumulación de toxinas urémicas que alteran la función tiroidea como, por ejemplo, la acidosis metabólica o la disminución en la excreción de yodo; o por alteraciones asociadas a las técnicas de diálisis, como el uso de heparina en HD o pequeñas pérdidas de T4 o T3 en el efluente peritoneal.

La rigidez arterial en los pacientes con ERC es multifactorial, pero los factores asociados a hormonas implican importante regulación con un factor directo en las hormonas tiroideas, ya que regulan funciones cardiovasculares (cardiomiocitos, células endoteliales y de músculo liso, etc.); por ejemplo, el hipertiroidismo está asociado a un incremento en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, presión de pulso, presión arterial, y a una disminución de la resistencia vascular sistémica⁵⁵.

Estudios más recientes por Meuwese *et al*⁵⁴., reportan en 97 pacientes en diálisis que los niveles de T3L fueron inversamente asociados a las puntuaciones de las calcificaciones de arterias coronarias y las mediciones de rigidez arterial y

asociaciones positivas entre T3L y dp-ucMGP (desphospho-uncarboxylated matrix-glycogen protein (MGP) y sKlotho (soluble Klotho) sugiriendo que la síntesis de MGP y Klotho está influenciada por las hormonas tiroideas.

2.8.1. HEMODIÁLISIS Y DISFUNCIÓN TIROIDEA

Los pacientes en HD tienen niveles bajos de hormona tiroidea y TSH elevado. Los aumentos menores en los niveles de TSH (5-20 mU/L), observados en alrededor del 20% de los pacientes urémicos²⁰, generalmente no se considera reflejen “hipotiroidismo” en este grupo selecto de pacientes y es más indicativo de enfermedad no tiroidea (Eutiroideo Enfermo) que de hipotiroidismo³⁷. Aunque los niveles de T4 son bajos, la heparina inhibe T4 unida a proteína, aumentando fracción de T4L en pacientes con nefropatía crónica después de HD con heparina²².

Por otro lado, se ha descrito que altas dosis de furosemide en pacientes en HD puede inhibir la unión de T4 plasmática y puede contribuir a un estado de T4 bajo y, se postuló, puede ser secundario a un desplazamiento temporal de T4 a los tejidos, seguido de una reentrada tardía desde la circulación²¹. Tatar *et al*¹⁸., reportan en una cohorte de 137 pacientes que los niveles de T3L están inversamente relacionados con aterosclerosis carotídea, pero no con calcificación de las arterias coronarias en pacientes en hemodiálisis, así como también los niveles de T3L son inversamente asociados a rigidez arterial en no diabéticos. Paudel⁵⁶, en 64 pacientes en hemodiálisis, encontró un 26.6% con niveles de TSH mayor de $> 6.16 \mu\text{IU/mL}$, y entre ellos el 18.7% tenían síntomas o signos clínicos, requiriendo tratamiento con tiroxina. Reporta, además, que la intolerancia al frío, el estreñimiento, las parestesias, la piel seca, el edema periorbital, el derrame pericárdico, el derrame pleural y la ascitis fueron encontradas en un rango significativamente mayor en el grupo de los pacientes hipotiroideos.

2.8.2. DIÁLISIS PERITONEAL Y DISFUNCIÓN TIROIDEA

En este grupo de pacientes existe un aumento en la prevalencia de hipotiroidismo (especialmente subclínico) y bajos niveles de T3, tiroxina unida a tiroglobulina; T4 y T3 son eliminadas por el efluente peritoneal en baja concentración (10% y 1%, respectivamente) y compensadas rápidamente^{20,21,22}.

El hipotiroidismo es la patología tiroidea más frecuente en DP, especialmente el hipotiroidismo subclínico (27.5%) y el síndrome de T3 baja (16%)³⁷.

El hipotiroidismo subclínico puede deberse a una disminución en la depuración de yodo con la subsecuente elevación de yodo inorgánico cuando la FG disminuye²⁰, este incremento de yodo inorgánico puede potenciar bloqueo en la producción de HT asociadas al efecto de Wolff-Chaikoff²¹, en el cual se inhibe tanto la formación de T4 como de T3¹¹. Kang *et al*⁵², en un estudio de 82 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), encontraron que el hipotiroidismo subclínico fue prevalente; además, encontraron que niveles elevados de TSH fueron significativamente relacionados con disfunción sistólica ventricular izquierda en este grupo de pacientes.

Kocyigit *et al*⁵⁵, reportan en un total de 125 pacientes en diálisis peritoneal, encontrando que la T3L baja está asociada con el engrosamiento del tejido adiposo epicárdico medido por ecocardiograma, y puede ser un factor predictor de resultados cardiovasculares, ya que libera TNF-alfa, IL-6, IL-1 y resistina.

En México, Pámanes González *et al*¹¹, estudiaron a 76 pacientes en DP, de los cuales el 80.3% estaban en DPCA; reportando que el 96.1% de los pacientes presentaba, al menos, una alteración en alguna hormona tiroidea⁵², pacientes con hipotiroidismo subclínico y 4 con hipotiroidismo primario. Romero Pérez *et al*⁵⁶, en 302 pacientes en DP, reportan que el 92.05% son eutiroideos, el 4.96% tienen hipotiroidismo subclínico y el 2.98% tienen hipertiroidismo subclínico; no encontraron relación entre TSH y T4L con mortalidad de todas las causas y de origen cardiovascular.

Enia *et al*⁵⁷, reportan, en una cohorte de 41 pacientes en DPCA, que existe relación entre la T3L, la proteína C reactiva y la albúmina, sugiriendo que la inflamación-malnutrición podría estar involucrada en el síndrome de T3 baja en pacientes en DPCA. La relación entre T3L y PCR presento una $r = -0.54$, T3L con IL-6 $r = -0.3$, T3L y albúmina $r = 0.52$, T3L y edad $r = -0.61$. Meuwese *et al*²³, en un estudio de 84 pacientes, reportan que las puntuaciones de calcio de las arterias coronarias realizadas por tomografía computada los niveles de T3L fueron fuertemente asociadas con rigidez arterial, calcificación coronaria y mortalidad.

2.8.3. TRATAMIENTO

Es importante enfatizar que el tratamiento es individualizado, siempre valorando riesgo beneficio, y recordar que las alteraciones tiroideas en nefrópatas incrementa 2-3 veces el riesgo de mortalidad ante la presencia de alteraciones tiroideas en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal²³.

En la ERC etapa predialítica, Shin *et al*⁵⁸, en 113 pacientes con hipotiroidismo subclínico que recibieron tratamiento sustitutivo con L-tiroxina (Synthyroid; Bukwang Pharmacy Co. Ltd., Seoul, South Korea), demostraron que la disminución en la FG fue atenuada (-4.31 ± 0.51 frente a -1.08 ± 0.36 [mL/min]/[año.1.73m²]), después del ajuste para edad, sexo, diabetes, presión arterial media y albúmina sérica, colesterol y las concentraciones de triglicéridos, concluyendo que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico atenúa la disminución en la FG y puede retrasar la llegada a diálisis.

Entre los pacientes con nefropatía crónica en HD, hay una influencia compensatoria de las hormonas tiroideas, como una adaptación protectora para la conservación de nitrógeno, lo que ayuda a mantener el estado eutiroideo^{20,37}.

Referente a pacientes en diálisis, Lo *et al*. Describen que las pérdidas de la hormona tiroidea durante la hemodiálisis y la diálisis peritoneal son triviales y no requieren reemplazo, otros autores reportan que la restricción de yodo en la dieta en pacientes urémicos en HD puede corregir el hipotiroidismo, evitando la necesidad de reemplazo hormonal con levotiroxina³⁷. En general, elevaciones leves de TSH (menor de 20IU/mL) con o sin T3/T4 bajas no justifica la suplementación con hormonas tiroideas²².

Sin embargo Rhee *et al*⁵⁹, estudiando una población de 1928 pacientes con hipotiroidismo y 6912 pacientes eutiroideos, analizaron la mortalidad clasificando a los pacientes acorde a los niveles de TSH en normal bajo, normal alto, rango subclínico y evidente (TSH 0.5 a 3.0, 3.0 a 5.0, 5.0 a 10.0, y 10.0 mIU/L, respectivamente); asimismo, clasificaron los niveles de TSH como los comúnmente asociados a hipotiroidismo subclínico y evidente (TSH 5.0 a 10.0 y 10.0 mIU/L, respectivamente), concluyendo que el hipotiroidismo se asocia con mayor riesgo de mortalidad en pacientes incidentes en HD y a mayor nivel de TSH

mayor mortalidad, sin concluir si el tratamiento con levotiroxina conduce a mejoría en pacientes en diálisis.

Contrastando con lo anterior, Rhee *et al*⁶⁰., en un estudio retrospectivo de 2715 pacientes en diálisis (1.7% DP y 98.3% HD), encontraron datos que sugieren que el hipotiroidismo está asociado con alta mortalidad en pacientes dializados y puede ser mejorado con tratamiento hormonal.

2.9. OBJETIVOS

2.9.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la Prevalencia y características de Disfunción Tiroidea en pacientes adultos con enfermedad Renal Crónica sometidos a terapia de reemplazo Renal.

2.9.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la Prevalencia de Disfunción Tiroidea en pacientes adultos con enfermedad Renal Crónica sometidos a terapia de reemplazo Renal.

Determinar el subtipo de Hipotiroidismo más prevalente.

Determinar la prevalencia de Eutiroideos enfermos.

Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea según el sexo.

Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea según la edad.

Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea según la causa de ERC.

Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea según reciba o no terapia de reemplazo tiroideo.

Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea según el tipo de terapia de Reemplazo Renal.

Determinar la mayor prevalencia de disfunción tiroidea según el estado nutricional.

3. HIPÓTESIS

Es probable que la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de Reemplazo sea el triple de la población general, siendo más prevalente en mujeres, mayores de 60 años, diabéticos y desnutridos en Diálisis Peritoneal, lo cual determina mayor morbilidad.

CAPITULO II

1. PLANEAMIENTO OPERACIONAL

1.1. TECNICAS, INSTRUMENTO Y MATERIALES DE VERIFICACION

1.1.1. TECNICAS

Observación y recolección de datos de Historia Clínica

1.1.2. INSTRUMENTOS

Ficha de recolección de datos de Historia Clínica

1.1.3. MATERIALES

- Fichas de recolección de datos.
- Paquete estadístico SPSS versión 21.0
- Una computadora
- Una impresora
- Cinta métrica flexible con calibración en cm.
- Báscula portátil calibrada en kg.

1.2. CAMPO DE VERIFICACION

1.2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

Consultorio externo de Nefrología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo y Hospital Nacional Honorio Delgado Espinoza.

1.2.2. UNIDADES DE ESTUDIO

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en terapia de reemplazo Renal.

1.3. POBLACION

La población total es de 900 pacientes en diálisis peritoneal (140 aprox) y hemodiálisis (730 aprox) del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo y Hospital Nacional Honorio Delgado Espinoza.

1.3.1. POBLACION DE ESTUDIO

Población que reúna los criterios de inclusión y exclusión que acudan a consultorio externo de Nefrología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo y Hospital Nacional Honorio Delgado Espinoza en el periodo de tiempo programado.

1.3.2. Criterios de inclusión

1. Edad: 18 a 80 años, de ambos géneros.
2. ERC diagnosticada por filtración glomerular estimada (FGe) por MDRD de 4 variables menor de 15 ml/min/1.73m² en dos mediciones en un periodo de tres meses que acudan periódicamente a Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal.
3. Adultos con terapia de Reemplazo Renal que acudan a consultorio externo de Nefrología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo y Hospital Nacional Honorio Delgado Espinoza.

1.3.3. Criterios de exclusión

1. Negativa a participar en el estudio.
2. Presencia de neoplasia activa o en tratamiento.
3. Enfermedad psiquiátrica.
4. Enfermedad infecciosa crónica o autoinmunes activas
5. Haber estado hospitalizado en los últimos 30 días.
6. Gestación
7. Menores de 18 años
8. Enfermedad Tiroidea previa con tratamiento actual.
9. Pacientes con enfermedad Renal Crónica que aún no estén en Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal.

1.4. METODOS Y TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO

1.4.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio según Altman es observacional, retrospectivo y transversal.

1.4.2. ANALISIS ESTADISTICO

Se elaborará cálculo de frecuencias absolutas (N°) y Relativas (%). Estadística Descriptiva, con armado de una matriz de sistematización en Excel versión 2016 y su posterior vaciado en el SPSS versión 21.

1.5. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS

1.5.1. Organización

Se llenará la ficha de recolección de datos con la historia clínica de los pacientes que asistan a consultorio externo de Nefrología del HNCASE Y HRHDE.

1.5.2. Recursos

Autor Tesista

Docente Asesor

2. CRONOGRAMA

| ACTIVIDADES | Junio | | | | Julio | | | | Agosto | | | |
|---|-------|---|---|---|-------|---|---|---|--------|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| N° de Semana | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Elaboración del tema y revisión bibliográfica | X | X | X | X | | | | | | | | |
| Elaboración del plan de investigación | | | X | X | X | X | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | X | X | X | | | |
| Procesamiento de datos | | | | | | | | | X | X | | |
| Elaboración del Informe Final | | | | | | | | | | | X | X |

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meguid ElNahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365:331-40.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney diseases a global public health-problem approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72: 247-259.
3. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS: The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 49(6): 1774, 1996.
4. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36:595-615.
5. Claudio Liberman G. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. *Rdo. Medica CLIN. CONDES* 2013;24 (5): 735-741.
6. Kaptein EM. Metabolismo de la hormona tiroidea y enfermedades tiroideas en la insuficiencia renal crónica. *Revisiones endocrinas* 1996;1745-63, 2018.
7. Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, Nergizoglu G, Duman N, Gullu S. Trastornos de la tiroides en pacientes en hemodiálisis en una comunidad deficiente en yodo. *Órganos artificiales* 2005;29329-332, 2018.
8. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Mayor prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en personas con enfermedad renal crónica. *Kidney International* 2005;671047-1052, 2018.
9. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista clínica de la Sociedad Americana de Nefrología* 2008;31296-1300, 2017.
10. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91: 363-370.
11. Pámanes-González J, Gamboa-Ortíz FA, Torres-Ceniceros LF. Frecuencia de alteración de los niveles de hormonas tiroideas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. *Gac Med Mex*. 2014;150(Suppl 222-7).
12. Khatiwada S, Rajendra KC, Gautam S, Lamsal M, Baral N. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:65.

13. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:1296-1300.
14. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: Is there a link? *Nefrología*. 2013; 33(2):181-87.
15. Kaptein EM, QuionVerde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, Massry SG. La tiroides en enfermedad renal terminal. *Medicina* 1988; 67:187-197, 2018.
16. Bando Y, Ushioji Y, Okafuji K, Toya D, Tanaka N, Miura S. Hipotiroidismo primario no autoinmune en disfunción renal crónica diabética y no diabética. *Experimental y Clínica Endocrinología y Diabetes* 2002; 110:408-415, 2018.
17. Rajeev G, Chickballapur-Rayappa WDS, Vijayalakshmi R, Swathi M, Kumar S. Evaluation of thyroid hormone levels in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015; 26(1):90-93.
18. Tatar E, Kircelli F, Asci G, Carrero JJ, Gungor O, Demirci MS et al. Associations of triiodothyronine levels with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(9):2240-2246.
19. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, Bárány P, Heimbürger O, Suliman ME, Alvestrand A, Lindholm B, Stenvinkel P. Implicaciones clínicas y bioquímicas de los niveles bajos de hormona tiroidea (formas totales y libres) en pacientes eutiroides con enfermedad renal crónica. *Revista de medicina interna* 2007; 262:690-701, 2018.
20. Mohamedali M, Reddy-Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2014; 2014:ID520281, 2019.
21. Kulkarni DP, Holley JL. Thyroid function test in endstage renal disease. *Semin Dial*. 2014; 27(6):552-555.
22. Basu G, Mohapatra A. Kidney disease and thyroid disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(2):204-13.
23. Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodríguez I, Heimbürger O, Barany P, Lindholm B et al. Nonthyroidal illness: A risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis? *J Intern Med*. 2013; 274(6):584-593.

24. WANG, Clifford y Lawrence M. CRAPO 1997 “The epidemiology of thyroid disease and implications for screening”. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 26 (1): 189-218.
25. Vanderpump, m. P., w. M. Tunbridge, j. M. French, d. Appleton, d. Bates, f. Clark, j. Grimley evans., d. M. Hasan, h. Rodgers, f. Tunbridge y e. T. Young 1995 “The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey”. *Clinical Endocrinology* 43 (1): 55-68.
26. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534
27. Encuesta Nacional de Salud (2009-2010). Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile.
28. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36:595-615.
29. Jameson, J. Larry y Anthony P. Weetman 2011 “Disorders of the thyroid gland”. En: *Harrison’s principles of internal medicine*, Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, y Joseph Loscalzo, editores, capítulo 335. Decimo séptima edición. New York, McGraw-Hill.
30. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18:988-1028.
31. M.^a Guadalupe Guijarro de Armas y M.^a Rosa Elviro Peña. Hipotiroidismo. *Manual de Endocrinología y Nutrición* 2015; 15
32. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary.* 2008; 11:181-186.
33. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4I and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-499.
34. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with Thyroid Hormone. *Endocr Rev.* 2014; 35:433-512.

35. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013; 2:215-228.
36. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012; 1:55-71.
37. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):503-515.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1): S1-S266.
39. Soriano-Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24(6):27-34.
40. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):22-26.
41. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: A complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs.* 2014;37(1):1-12.
42. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;38: S80-S84.
43. Ahmadieh H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: A review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Bio Med Res Int.* 2013;2013:ID725410.
44. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW, Han DS et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28(6):908-13.
45. Fernández-Reyes JM, Sánchez R, Heras M, Tajada P, García L, Iglesias P et al. Can FT3 levels facilitate the detection of inflammation or catabolism and malnutrition in dialysis patients? *Nefrología.* 2009;29(4):304-310.
46. Gungor O, Kircelli F, Voroneanu L, Covic A, Ok E. Hormones and arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(9):698-707.
47. Paudel K. Prevalence and clinical characteristics of hypothyroidism in a population undergoing maintenance hemodialysis. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4):MC01-4.

48. 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.
49. Horácék J, Sulková SD, Kubisová M, Safránek R, Malírova E, Kalousová M et al. Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients: Low triiodothyronine as well as high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality. *Physiol Res.* 2012;61(5):495-501.
50. Sun W, Liu D, Gong P, Shi X, Wang Y, Wang P et al. Predicting cardiovascular mortality in chronic kidney disease (CKD) patients. *Ann Transplant.* 2014; 19:513-518.
51. Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):131-138.
52. Ozen K, 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; 33:305-312.
53. Abdel-Gayoum AA. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. *Saudi Med J.* 2014;35(12):1469-1476.
54. Meuwese CL, Olauson H, Qureshi AR, Ripsweden J, Barany P, Vermeer C et al. 2018. Associations between thyroid hormones, calcification inhibitor levels and vascular calcification in end-stage renal disease. *PLoS ONE.* 2015;10(7): e0132353. doi: 10.1371/journal.pone.0132353
55. Kocyigit I, Gungor O, Unal A, Yasan M, Orselik O, Tunca O et al. A low serum free triiodothyronine level is associated with epicardial adipose tissue in peritoneal dialysis patients. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(10):1066-74.
56. Pérez SR, Díez JJ, Bajo MA, Iglesias P, Grande C, del Peso G et al. Thyrotropin and free thyroxine concentrations do not affect cardiovascular disease and mortality in euthyroid peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2013;33(6):697-707.
57. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F et al. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:538-544.
58. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, et al. Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates the Decline of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2013 Jun;23(6):654-61.

59. Rhee CM, Kim S, Gillen DL, Oztan T, Wang J, Mehrotra, et al. Association of Thyroid Functional Disease with Mortality in a National Cohort of Incident Hemodialysis Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1386-95.
60. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Hipothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):593-601.



ANEXO

Anexo 1:

PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS DE DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA SOMETIDOS A TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Iniciales de Nombre:

N°HCL:

Edad:

Sexo: Masculino (), femenino ()

Causa de ERC:

Diabetes: 1(), Hipertensión: 2(), Uropatía obstructiva: 3 (), Glomerulonefritis:4 (),
riñón poliquístico: 5 (), De causa no definida: 6 (), otra causa: 7 ()

Antecedentes de enfermedad

Antecedentes patología tiroidea: si 1() no 2()

Antecedente terapia de Reemplazo Hormonal o antitiroidea: si 1() no 2()

Terapia de Reemplazo Renal: Hemodialisis 1() Dialisis Peritoneal 2()

Examen físico

Peso:

Talla:

IMC:

Laboratorio:

TSH:

T4L:

T3t:

Comentarios: