

Alteraciones de la función tiroidea en adultos tratados con hemodiálisis crónica

Thyroid function abnormalities in adult patients treated with chronic hemodialysis

Rosa María Ramírez-Vela^{1,4,a}, Miguel Pinto-Valdivia^{2,b}, Helard Manrique-Hurtado^{1,3,b}, César Loza-Munarriz^{4,a}

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de las alteraciones de la función tiroidea en pacientes adultos con enfermedad renal crónica tratados con hemodiálisis en comparación con un grupo control. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron 50 pacientes adultos que recibían hemodiálisis crónica y regular en el Centro de Hemodiálisis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en el período de enero a junio del 2011 y 24 pacientes sin antecedente de patología tiroidea y sin compromiso de la función renal (controles). Se determinaron los niveles séricos de TSH, T4 libre, T3 total y T3 reversa. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. **RESULTADOS:** La media de edad fue 57,3 años (DE 17,1) y 59,5% fueron mujeres. En el grupo de hemodiálisis, la frecuencia de hipotiroidismo (primario y subclínico) fue 34% y de T3 bajo 16%. En comparación a los controles, los pacientes tratados con hemodiálisis crónica tuvieron mayores niveles de TSH (4,4 μ IU/dl vs. 2,2 μ IU/dl, $p=0,009$) y menores niveles de T3 total (95,68 ng/dl vs. 133,95 ng/dl). No hubo diferencia en los niveles de T4 libre y T3 reversa. La frecuencia de hipotiroidismo primario o subclínico y T3 bajo fue mayor en los pacientes tratados con hemodiálisis. En general, el 50% de estos pacientes tenía alguna alteración en la función tiroidea. **CONCLUSIÓN:** Las alteraciones en la función tiroidea son frecuentes en los pacientes tratados con hemodiálisis crónica.

PALABRAS CLAVES: Hormonas tiroideas, insuficiencia renal crónica, diálisis renal (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the frequency of thyroid abnormalities in adult patients with end-stage renal disease treated with chronic hemodialysis. **METHODS:** Fifty adult patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving chronic and regular hemodialysis at the Hemodialysis Center of the Universidad Peruana Cayetano Heredia and 24 age- and sex- matched controls were included. Patients with history of thyroid disease, goiter, use of levotiroxine or thionamides, and liver disease were excluded. We determined TSH, free T4 (fT4), total T3 and reverse T3 (T3r). All samples were collected fasting, before starting the dialysis session and after the long interdialytic period. The Ethics Committee approved the study protocol, and all patients signed an informed consent. **RESULTS:** The

median age was 57,3 years-old (SD 17,1) and 59,5% of patients were female. Of patients treated with hemodialysis, 90% had a diagnosis of hypertension and the most common cause of chronic kidney disease was type 2 diabetes (38%). The median time on hemodialysis was 19 months (IQR 41-70). The frequency of hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, and low T3 were 6%, 28% and 16%, respectively. In patients with ESRD, TSH levels were higher (4,4 mIU/dl vs. 2,2 mIU/dl, $p=0,009$) and T3 levels were lower (95,68 ng/dl vs. 133,95 ng/dl, $p<0,000$). There were no differences in fT4 or T3r levels. **CONCLUSION:** Patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis, have an increased frequency of thyroid dysfunction. On the other hand, it has reported an increase in the prevalence of hypothyroidism as it descends the rate of glomerular filtration, and alterations in thyroid function are associated with increased mortality; especially low levels of T3.

KEYWORDS:

Thyroid hormones, chronic renal insufficiency, renal dialysis (Source: MeSH NLM).

1. Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición - CIDON (Lima, Perú).
 2. Hospital Cayetano Heredia, Servicio de Endocrinología (Lima, Perú).
 3. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Servicio de Endocrinología (Lima, Perú).
 4. Hospital Cayetano Heredia, Servicio de Nefrología (Lima, Perú).
- a. Médico nefrólogo.
b. Médico endocrinólogo.



INTRODUCCIÓN

Existe una estrecha relación entre hormonas tiroideas (HT) y riñón. Las HT son necesarias para el mantenimiento de la homeostasis del agua y de los electrolitos y el riñón está encargado del metabolismo de las HT^{1,2}.

Se ha observado que la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) afecta tanto al eje hipotálamo-hipófisis-tiroides como al metabolismo periférico de las HT¹; por otro lado, se ha encontrado una relación inversa entre la tasa de filtración glomerular (TFG) y la frecuencia de anomalías en los niveles de HT³. La uremia crónica afecta la función y tamaño de la glándula tiroides, produciendo una mayor frecuencia de bocio^{4,5}.

En general, los pacientes con ERCT presentan niveles disminuidos de T3 y T4 con niveles normales de TSH^{6,7}. Los niveles disminuidos de T3 se deben a alteraciones en la conversión periférica de T4 a T3¹⁻⁷. Finalmente, a diferencia de otros estados patológicos que se acompañan de niveles bajos de T3, en los pacientes con ERCT no se observa una elevación significativa de la T3 reversa, debido a que hay una redistribución de esta hormona desde el espacio vascular al extravascular^{1,7}. En los pacientes con ERCT, la alteración tiroidea más frecuente es el síndrome del T3 bajo¹⁻⁷.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, analítico, tipo caso-control; realizado en pacientes que recibían hemodiálisis crónica en el Centro de Hemodiálisis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en el período de enero a junio del 2011.

La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes mayores a 18 años, en terapia de hemodiálisis crónica (mayor a 6 meses) y regular (frecuencia mayor a 3 sesiones por semana). Se excluyeron a los pacientes con antecedente de enfermedad tiroidea (presencia de bocio, antecedente de cirugía tiroidea, diagnóstico previo de hipotiroidismo y/o hipertiroidismo, uso actual o previo de levotiroxina y/o tiamidas) o enfermedad hepática. El grupo control estuvo constituido por

pacientes mayores de 18 años, con controles previos en el consultorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia, sin antecedente de enfermedad tiroidea, insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

Se recolectaron muestras de sangre para determinar los niveles de TSH (método IRMA, análisis inmuno-radio-métrico), T4 libre, T3 total y T3 reversa (método RIA, radio-inmuno-análisis). Todas las muestras fueron recolectadas en ayunas, antes de iniciar la sesión de diálisis y luego del período interdialítico largo.

El análisis estadístico para variables numéricas se realizó con la prueba t de Student y para variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes tratados con hemodiálisis y 24 controles. La media de la edad fue 57,3 años (DE 17,1) y 59,5% de los pacientes fueron mujeres. De los pacientes tratados con hemodiálisis, 90% tenía el diagnóstico de hipertensión arterial y la causa más frecuente de enfermedad renal crónica fue diabetes tipo 2 (38%). La mediana del tiempo en hemodiálisis fue 19 meses (RIQ 41-70).

Los pacientes tratados con hemodiálisis tuvieron mayores niveles de TSH (4,4 μ IU/dl vs. 2,2 μ IU/dl, $p=0,009$) y menores niveles de T3 total (95,68 ng/dl vs. 133,95 ng/dl). No hubo diferencia en los niveles de T4 libre y T3 reversa. La frecuencia de hipotiroidismo primario o subclínico y T3 bajo fue mayor en los pacientes tratados con hemodiálisis. En general, el 50% de estos pacientes tenía alguna alteración en la función tiroidea. Se encontraron 3 casos (6%) de hipotiroidismo primario, 14 casos (28%) de hipotiroidismo subclínico y 8 casos (16%) de T3 bajo (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Estudios previos han hallado que los pacientes con ERCT sometidos a HD tienen una frecuencia incrementada de alteraciones tiroideas^{3,8}. Clásicamente,

Tabla I. Características de la población

Característica	Hemodiálisis n= 50	Controles n= 24	P
Edad, años	54,9	62,2	0,08
Sexo femenino, n (%)	29 (58)	15 (62,5)	0,8
TSH (μ IU/dl), media (IC 95)	4,4 (3,55-5,24)	2,2 (2,13-3,27)	0,009
T4 libre (ng/dl), media (IC 95)	1,01 (0,97-1,05)	1,04 (0,97-1,10)	0,433
T3 total (ng/dl), media (IC 95)	95,68 (88,40-102,95)	133,95 (121,53-146,37)	<0,000
T3 reversa (ng/dl), media (IC 95)	0,25 (0,21-0,30)	0,24 (0,20-0,30)	0,72
Hipotiroidismo (primario y subclínico), n (%)	17 (34)	2 (8,3)	0,023
T3 bajo, n (%)	8 (16)	0 (0)	0,048
TSH= VN: 0,3-5; T4 libre= VN: 0,8-2; T3 total= VN: 65-214; T3 reversa= VN: 0,09-0,35			

se ha reportado que 17,9% de los pacientes en HD tienen hipotiroidismo subclínico^{1,5} y hasta 20% tienen TSH elevado en el rango de 5-20 μ IU/dl¹; otro estudio ha reportado que 53% tienen T4 libre bajo⁹. En nuestra serie de casos, encontramos que 50% de los pacientes tenían alguna alteración tiroidea; siendo la más frecuente el hipotiroidismo subclínico.

Por otro lado, se ha reportado un incremento en la prevalencia de hipotiroidismo a medida que desciende la tasa de filtración glomerular; de esta manera, los pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG, expresada en mL/min/1,73m²) mayor a 90 tienen una prevalencia de hipotiroidismo de 5,4%, comparados con los pacientes con TFG menor a 30, quienes tienen una prevalencia de hipotiroidismo de 23,1%¹⁰.

Se ha determinado que por cada disminución de 10mL/min/1,73m² en la TFG, el riesgo de hipotiroidismo se incrementa en 18% y el valor absoluto de TSH aumenta en 0,11 μ IU/dl³.

Un estudio reciente⁸, que incluyó a 486 pacientes (50% mujeres, 61 años de edad promedio) con diversos grados de insuficiencia renal, encontró que los pacientes con grado moderado-severo de enfermedad renal, tenían niveles disminuidos de T3 libre, pero con niveles normales de T4 libre y TSH.

De manera inversa, se ha demostrado que el tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina mejora la función renal¹¹⁻¹³. El tratamiento con levotiroxina por 24 meses, atenuó la declinación de la TFG (-4,31 vs. -1,08 mL/min/1,73m²/año) en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y enfermedad renal crónica¹¹. Además, los pacientes con las menores TFG son los que se benefician más, logrando incrementar su TFG hasta en 30% (47,5 vs. 62,1 mL/min/1,72m²)¹³.

La terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina, en pacientes con diversos grados de hipotiroidismo y enfermedad renal, también redujo la frecuencia de eventos renales (reducción del 50% en la TFG basal); de esta manera, el tratamiento redujo de 20,9% a 8,3% dichos eventos¹².

Finalmente, las alteraciones en la función tiroidea, están asociadas con mayor mortalidad en los pacientes con ERC; especialmente, los niveles de T3 bajos¹⁴⁻¹⁶. Esta asociación entre T3 bajo y muerte podría estar determinada por el grado de inflamación; es decir, a mayor inflamación, menor nivel de T3 y mayor mortalidad¹⁵. Sin embargo, también se menciona la asociación entre T3 bajo y otras variables relacionadas con mayor mortalidad en pacientes tratados con hemodiálisis (hipoalbuminemia, colesterol y triglicéridos bajos, menor masa magra, menor índice catabólico proteico); en general, el T3 bajo es un predictor de mortalidad en pacientes tratados con hemodiálisis^{14,16}.

En conclusión, las alteraciones de la función tiroidea son frecuentes en los pacientes adultos tratados con hemodiálisis crónica. La alteración más frecuente es el hipotiroidismo subclínico y el T3 bajo. En comparación con los controles, los pacientes tratados con hemodiálisis tienen niveles más altos de TSH y menores niveles de T3. No hubo diferencias en los niveles de T4 libre o T3 reversa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 503-15.
- Amato AA, Santos GM, Neves Fde A. Thyroid hormone action in chronic kidney disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 459-65.
- Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Carrero JJ, Ma JZ, Lu JL, Kovesdy CP. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 282-7.
- Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 204-13.



5. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 520281.
6. Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lim VS. Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1754-9.
7. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1): S80-4.
8. Ahmed MM. Association of renal failure with thyroid dysfunction: a retrospective cohort study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25: 1017-25.
9. Pagliacci MC, Pelicci G, Grignani F, Giammartino C, Fedeli L, Carobi C, Buoncristiani U, Nicoletti I. Thyroid function tests in patients undergoing maintenance dialysis: characterization of the 'low-T4 syndrome' in subjects on regular hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1987; 46: 225-30.
10. 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.
11. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, Doh FM, Koo HM, Kim HR, Han JH, Park JT, Han SH, Yoo TH, Kang SW. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2013; 23: 654-61.
12. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Kim HR, Han JH, Koo HM, Doh FM, Park JT, Han SH, Yoo TH, Kang SW. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2732-40.
13. Hataya Y, Igarashi S, Yamashita T, Komatsu Y. Thyroid hormone replacement therapy for primary hypothyroidism leads to significant improvement of renal function in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 525-31.
14. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006; 70: 523-8.
15. 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.
16. Koo HM, Kim CH, Doh FM, Lee MJ, Kim EJ, Han JH, Han JS, Oh HJ, Han SH, Yoo TH, Kang SW. The impact of low triiodothyronine levels on mortality is mediated by malnutrition and cardiac dysfunction in incident hemodialysis patients. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 409-19.

Declaración de financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de intereses: Los autores no tienen nada que declarar

Correspondencia: Miguel Pinto-Valdivia

Servicio de Endocrinología, Hospital Cayetano Heredia (Lima, Perú)

Avenida Honorio Delgado 262, Lima 31, Perú

Tele-Fax: +511 4814177

Correo electrónico: miguelpinto72@yahoo.com

Fecha de recepción del trabajo: 23 Julio 2015

Fecha de aceptación para publicación: 28 Octubre 2015