

Frecuencia de alteración de los niveles de hormonas tiroideas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal

Jesús Pámanes González^{1*}, Fernando Alberto Gamboa Ortiz² y Luis Fernando Torres Ceniceros³

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Durango, México; ²Departamento de Medicina Interna, Instituto Mexicano del Seguro Social, Durango, México; ³Enseñanza e Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Durango, Dgo.

Resumen

Antecedentes: En la enfermedad renal crónica (ERC) existen alteraciones estructurales y funcionales de la glándula tiroideas, además de situaciones concomitantes que modifican el metabolismo de sus hormonas. Se ha demostrado que en la ERC existen anomalías que interfieren en el metabolismo hormonal periférico. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de alteración de las hormonas tiroideas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal (DP) e identificar la enfermedad tiroidea que prevalece. **Métodos:** Estudio transversal y descriptivo realizado con pacientes bajo DP en un hospital de segundo nivel. Se tuvieron en cuenta la edad, la causa de la nefropatía, la modalidad de DP y el tiempo recibida, así como los niveles séricos de triyodotironina libre (T3l), tiroxina total (T4t), tiroxina libre (T4l) y hormona estimulante de la tiroide (TSH). **Resultados:** Se estudiaron 76 pacientes (43 hombres y 33 mujeres). La edad promedio fue de 58.3 años y el tiempo promedio de DP, de 27.2 meses; la principal modalidad de DP fue la continua ambulatoria (61). El 96.1% de los sujetos presentaban al menos una alteración en alguna hormona tiroidea; hubo 27 con hipotiroidismo subclínico (HS) y 5 con hipotiroidismo primario (HP). **Conclusiones:** Debe utilizarse el perfil tiroideo como tamizaje en pacientes sometidos a DP.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad renal crónica. Hormonas tiroideas. Diálisis peritoneal.

Abstract

Background: There are concomitant conditions that, by themselves, alter the metabolism of thyroid hormones in chronic kidney disease (CKD), in addition to structural and functional alterations of the thyroid gland. It has been shown that there are various abnormalities in CKD that interfere with peripheral hormonal metabolism. **Objectives:** To determine the frequency of alteration of thyroid hormones in patients undergoing peritoneal dialysis and to identify if thyroid disease prevails. **Methods:** Cross-sectional and descriptive study with peritoneal dialysis patients in a secondary hospital. We took into account the patient age, cause of renal disease, peritoneal dialysis modality and time it was received. Also, serum free triiodothyronine (FT3), total thyroxine (TT4), free thyroxine (FT4), and stimulating hormone thyroid (TSH). **Results:** We studied 76 patients, 43 being men with a mean age of 58.3 years, and the average time of peritoneal dialysis was 27.2 months, and resulting continuous ambulatory peritoneal dialysis ($n = 61$) was the main mode. Of the subjects, 96.1% had at least one alteration in thyroid hormone, 27 had subclinical hypothyroidism, and five had primary hypothyroidism. **Conclusions:** A basic thyroid profile must be used in profile screening of patients undergoing peritoneal dialysis. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:222-7)

Corresponding author: Jesús Pámanes González, jesus_pamanes@hotmail.com

KEY WORDS: Chronic kidney disease. Thyroid hormones. Peritoneal dialysis.

Correspondencia:

*Jesús Pámanes González
Blvd. Sánchez Madariaga, s/n
El Dorado, Gómez Palacio, Durango, Dgo.
E-mail: jesus_pamanes@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 11-03-2014
Fecha de aceptación: 19-03-2014

Introducción

El riñón interviene en la excreción del yodo y en el metabolismo de las hormonas tiroideas. En la ERC, además de alteraciones estructurales y funcionales de la glándula tiroideas, existen situaciones concomitantes, como malnutrición y aumento del catabolismo, que, por sí mismas, modifican el metabolismo de las hormonas tiroideas¹. Por otra parte, en la misma ERC, la disminución de la excreción de yodo produce un aumento de los valores plasmáticos y del mismo, así como de su fracción inorgánica, dando origen al fenómeno de Wolff-Chaikoff² (cuando la concentración de yodo es superior a la requerida, se inhibe la formación tanto de tiroxina [T4] como de triyodotironina [T3]), el cual tiene como consecuencia una alteración del funcionamiento tiroideo.

En diferentes estudios se ha demostrado que existen alteraciones de la función tiroidea en pacientes renales crónicos, como bajas concentraciones circulantes de hormonas tiroideas, alteración del metabolismo hormonal periférico y de la unión a proteínas transportadoras, reducción del contenido hormonal tiroideo e incremento de la reserva de yodo en la glándula tiroideas¹⁻².

Existen datos en enfermos urémicos que sugieren una reducción de la incorporación de yodo a las hormonas tiroideas². Según los estudios encontrados, la concentración plasmática de las hormonas tiroideas depende de la duración e intensidad de la insuficiencia renal, del tiempo y tipo de diálisis, y de las técnicas de determinación. La alteración bioquímica más común en la ERC es la reducción de la triyodotironina total (T3t) y T3l³. Con menos frecuencia se observa una disminución de la T4t⁴. Los niveles bajos de T3 resultan de una disminución de la conversión periférica de T4 a T3. La concentración de globulina transportadora de tiroxina (TBG) generalmente es normal, por lo que la disminución de la T4t, cuando existe, se atribuye a la presencia de inhibidores de la unión entre T4 y TBG⁴. Por la misma razón, con algunas técnicas se puede observar una disminución de T4l en casos de reducción de T4t. No obstante, el 5-10% de enfermos con ERC tienen niveles bajos de T4l con cualquiera de los métodos de determinación⁵. La concentración sérica de triyodotironina inversa (rT3), el producto metabólicamente inactivo que resulta de la desyodación del anillo interno de T4, es normal en la uremia. La ausencia de elevación de rT3 en la uremia se atribuye a un aumento de la salida de rT3

desde el plasma al compartimento extravascular^{5,6}. Con frecuencia, los niveles de tirotropina (TSH) son normales en la uremia⁴. Los estudios del eje hipotálamo-hipofisis evidencian un bloqueo o disminución de la respuesta de la TSH a la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH). En enfermos en tratamiento con diálisis, este test puede ser normal. Puede haber también una alteración del ritmo circadiano de la TSH con una disminución del pico vespertino y de la amplitud de los pulsos secretores². Estas anomalías persisten en los enfermos en hemodiálisis (HD) y DP, aunque pueden presentarse diferencias en los niveles hormonales entre las dos técnicas de diálisis. La TBG tiende a disminuir en los enfermos en DP⁷.

La existencia de hipotiroidismo concomitante en la ERC puede ser difícil de sospechar debido a que los síntomas son similares a los del síndrome urémico. No obstante, la elevación de los valores basales de TSH, una respuesta exagerada de TSH a TRH y la disminución de la rT3 total detectarán la presencia de hipotiroidismo⁸. Un tratamiento dialítico adecuado, un buen estado de nutrición y la corrección de la anemia pueden mejorar la disfunción tiroidea urémica de significado clínico desconocido⁹. Algunos ensayos avalan que, de forma posterior al trasplante renal, se normalizan la mayoría de los índices de función tiroidea en pacientes con ERC⁹.

La frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes adultos con ERC es del 5-30%^{10,11} y en niños varía del 10 al 55%^{1,12}. La principal alteración encontrada en niños con tratamiento renal sustitutivo ha sido el HS¹. Y en adultos, la mayoría de los estudios indican que las alteraciones tiroideas en los pacientes renales prevalecen entre HS y síndrome del eutiroideo enfermo (SEE)^{5,7,13-15}. Hasta la fecha no se ha encontrado ninguna bibliografía que estudie a la población mexicana adulta, por lo que esta investigación sería la primera en reportar resultados al respecto. Se establecen como principales objetivos de la investigación determinar la frecuencia de alteración de las hormonas tiroideas en pacientes sometidos a DP e identificar la enfermedad tiroidea que prevalece.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal y descriptivo (previo consentimiento del Comité de Investigación en Salud de la región) en un hospital de segundo nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social en Gómez Palacio, Durango, México. Dicho hospital cuenta con un área específica para la atención de pacientes en DP.

Tabla 1. Causas de la nefropatía de los pacientes estudiados y su frecuencia

Causa de nefropatía	Frecuencia	Porcentaje
DM/HAS conjuntas	55	72.3
HAS	13	17.1
Uropatía obstructiva	2	2.6
Nefrotoxicidad por fármacos	2	2.6
Vasculitis	3	3.9
Preeclampsia	1	1.3
Total	76	100.0

Tabla 2. Tipo y frecuencia de TSFR de los pacientes estudiados

Tipo de TSFR	Frecuencia	Porcentaje
DPA	12	15.8
DPCA	62	81.6
DPA/trasplante	1	1.3
DPCA/trasplante	1	1.3
Total	76	100.0

DPA: diálisis peritoneal ambulatoria.

Se seleccionó a pacientes de dicho hospital que padecían ERC, independientemente de su causa y tiempo de evolución, y que estuvieran bajo tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) a base de DP, en cualquiera de sus modalidades.

Se tuvieron en cuenta la edad de los pacientes, el sexo, la causa de la nefropatía, el tipo de DP y el tiempo que llevaban con el TSFR. Se excluyó del estudio a los pacientes a cuyo expediente no se le podía dar seguimiento por pertenecer a otra unidad hospitalaria, así como a aquellos que tenían un diagnóstico de enfermedad tiroidea ya establecido. Tampoco fueron considerados los pacientes que consumían algún fármaco que alterara la función tiroidea, principalmente amiodarona, litio y corticosteroides.

Para la medición plasmática de las hormonas tiroideas se aprovechó la toma de muestra mensual que se realizaba a los pacientes como protocolo diagnóstico y terapéutico de su atención hospitalaria, previo consentimiento de los mismos. La determinación de los niveles de las hormonas tiroideas (T3l, T4t, T4l y TSH) se llevó a cabo con el aparato analítico-digital Vitros 5,600 de Johnson & Johnson, con tecnología de quimioluminiscencia prolongada. Teniendo en cuenta los parámetros normales sugeridos de laboratorio, se establecieron los siguientes valores normales para las hormonas: T3l: 1.48-4.01 pg/ml; T4t: 5.0-12.0 µg/dl; T4l: 0.8-2.0 ng/dl, y TSH: 0.46-4.68 UI/ml.

Análisis estadístico

Una vez realizado el vaciamiento de datos en una tabla ideada por los autores, se llevó a cabo el análisis estadístico con el programa SPSS, versión 17, en español. Para las variables cualitativas nominales se

emplearon frecuencias y porcentajes, y para las cualitativas ordinales, frecuencias, porcentajes y porcentajes acumulados. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (mediana, media y moda) y de dispersión (desviación estándar). Para la estadística inferencial se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y χ^2 (con una significancia del 5%).

Resultados

El total de sujetos estudiados que cumplieron con los criterios de inclusión fue de 76; el 56.6% (43) eran masculinos. La edad promedio fue de 58.3 ± 12.3 años. El tiempo promedio de TSFR fue de 27.2 ± 16.4 meses. Dentro de las causas de nefropatía (Tabla 1), la principal fue la secundaria a diabetes *mellitus* (DM) e hipertensión arterial (HAS) conjuntas, seguida de la HAS solamente (ambas causas ocuparon el 86.8% [66]). Vale la pena mencionar que en los individuos que padecían ERC secundaria a DM y HAS conjuntas no se logró establecer cuál de estas dos enfermedades fue la detonante principal de la nefropatía. En cuanto a la modalidad de TSFR (Tabla 2), la principal fue la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) (80.3% [61]).

En la tabla 3 se encuentran categorizados los valores de las hormonas tiroideas de acuerdo con sus parámetros normales de forma cualitativa (alto, normal o bajo). En cuanto a la T3 en su fracción libre, lo más destacado fue que el 90.8% (69) no presentaron alteraciones en los valores. En la T4t, el 82.9% (63) conservaron los valores normales, y la misma T4 en su fracción libre se presentó normal en el 89.5% (68) de los pacientes. La hormona con mayor alteración fue la TSH, con un 26.3% (20) de cifras elevadas; ningún paciente presentó disminución de este parámetro. Sólo el 3.9% (3) de los pacientes no presentaron ninguna alteración hormonal tiroidea.

Tabla 3. Categorización y frecuencia de los valores de hormonas tiroideas

Nivel	T3t f (%)	T3I f (%)	T4t f (%)	T4I f (%)	TSH f (%)
Normal	6 (7.9)	69 (90.8)	63 (82.9)	68 (89.5)	55 (72.4)
Bajo	14 (18.4)	0	10 (13.2)	4 (5.3)	0
Alto	1 (1.3)	4 (5.3)	2 (2.6)	3 (3.9)	20 (26.3)
Total	21 (27.6)	73 (96)	75 (98.7)	75 (98.7)	75 (98.7)

f: frecuencia.

Tabla 4. Comparación entre el sexo de los pacientes y las dos enfermedades tiroideas encontradas

		HS	HP	Total	χ^2
Sexo	Masculino	7 (16.3%)	2 (4.7%)	43	0.465
	Femenino	9 (27.3%)	2 (6.1%)	33	
Total		16	4	76	
		21.1%	5.3%	100.0%	

Tabla 5. Comparación entre las principales causas de nefropatía y las dos enfermedades tiroideas encontradas

		HS	HP	Total	χ^2
Causa de la nefropatía	Otras*	1 (10%)	0	10	0.734
	HAS	2 (16.7%)	0	12	
	DM/HAS	55 (72.3%)	4 (6.1%)	54	
Total	16 (21.1%)		4 (5.3%)	76	

*Engloba al resto de causas citadas en la tabla 1.

Al comparar el tipo de diagnóstico con base en las cifras hormonales con respecto al sexo (Tabla 4), la causa de la nefropatía (Tabla 5) y el tipo de TSFR (Tabla 6), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$), ni al comparar el tipo de diagnóstico de enfermedad tiroidea con la edad y el tiempo de TSFR (Tabla 7).

Discusión

Realmente son escasas las investigaciones de las dos últimas décadas que señalen la prevalencia de la alteración tiroidea en pacientes adultos sometidos a DP; además, no se ha encontrado ningún estudio al respecto realizado en la población latinoamericana.

Tabla 6. Comparación entre las dos principales modalidades de TSFR y las dos enfermedades tiroideas encontradas

		HS	HP	Total	χ^2
Tipo de TSFR	DPA	3 (25.0%)	2 (16.7%)	12	0.288
	DPCA	13 (21.3%)	2 (3.3%)	61	
Total		16	4	76	
		21.1%	5.3%	100.0%	

Tabla 7. Comparación entre la edad y el tiempo de TSFR y las dos enfermedades tiroideas encontradas

		n	Rango promedio	Mediana	Kruskal-Wallis
Edad	Normal	56	38.02	61	0.700
	HS	16	41.78	61.5	
	HP	4	32.13	59	
	Total	76			
Tiempo de TSFR	Normal	56	39.06	27	0.813
	HS	16	38.22	24	
	HP	4	31.75	20	
	Total	76			

Es importante valorar las alteraciones tiroideas para identificar la enfermedad, tratarla y valorar su evolución, considerando que hay múltiples publicaciones que respaldan la necesidad de tratar entidades como el HS, pues se ha visto que esto disminuye la morbilidad por causas cardiovasculares^{15-21,22}.

En el presente estudio se encontró que el 96.1% de los pacientes presentaban al menos una alteración en alguna de las hormonas tiroideas analizadas. Este dato llama la atención, pues, aunque en más del 74% de los pacientes hubo variaciones aisladas de una u otra hormona sin llegar a integrar un diagnóstico, de alguna manera se comprueba que la función renal impacta en el metabolismo tiroideo.

Solamente se logró establecer un diagnóstico específico de enfermedad tiroidea en el 26% de los casos (el 21% [16] correspondieron a HS y el 4% [4], a HP). Dichas cifras son mayores a la incidencia de hipotiroidismo en la población general (2% de las mujeres maduras y 0.1-0.2% de los hombres), así como del subclínico (4.3% en la población general)²³. En este proyecto no se pudo contar con la medición de los niveles de T3, por lo que no se logró confirmar lo señalado por algunos autores en relación a que el SEE es el padecimiento más frecuente⁵⁻⁷, o bien imposibilita la confirmación de teorías como la de Zoccali, et al., que mencionan que los niveles elevados de T3 fungen como un marcador de inflamación crónica y mal pronóstico¹⁰. Sin embargo, los resultados bioquímicos encontrados aquí son muy similares a los referidos por Wha, et al., principalmente en la no variación de los niveles de T4 con respecto a las otras hormonas³.

En cuanto a las causas de la nefropatía, vale la pena mencionar que, entre las dos principales (DM/HAS y

HAS), no hubo ningún paciente que sólo padeciera DM, pues a la larga desarrollaban HAS, ya fuera como enfermedad concomitante o bien por efecto angioesclerótico renal a consecuencia de la DM. En cambio, sí hubo pacientes que sólo padecieron HAS.

Dentro de las recomendaciones que realizamos para futuros estudios, mencionamos las siguientes: que se lleven a cabo estudios longitudinales donde se cuantifiquen las hormonas tiroideas en pacientes con ERC antes y después del TSFR y descartar si la ERC en sí no es la causante de la enfermedad tiroidea, como señalan los resultados de Castellano, et al., que encontraron una disminución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con ERC sin TSFR²⁴. Por otra parte, debe contemplarse la posibilidad de realizar mediciones seriadas de las hormonas tiroideas en los pacientes sometidos a TSFR, es decir, pre y post, siguiendo la línea que marcaron Melillo, et al., en cuyo ensayo encontraron variaciones séricas de las hormonas tiroideas antes y después de la HD⁷.

Wha, et al. señalan que el exceso de yoduro sanguíneo ocasionado por la disminución de la excreción renal contribuye a la alta frecuencia de hipotiroidismo en la ERC, ocasionando el bloqueo del llamado fenómeno de Wolff-Chaikoff². Por lo mismo, sería interesante comparar los niveles séricos de yodo con las hormonas tiroideas para la búsqueda intencionada de aumento plasmático de yodo en pacientes con ERC en TSFR o sin éste.

No se encontró ninguna bibliografía que mencionase la posibilidad de que las hormonas tiroideas sean capaces de ser arrastradas por la ultrafiltración en la terapia de DP, por lo que no sería descabellado valorar

la medición de las hormonas tiroideas en el líquido peritoneal después del procedimiento, mediante algún método bioquímico específico.

Así pues, recomendamos que el perfil tiroideo sea una herramienta de tamizaje a considerar en pacientes que estén sometidos a DP, pues, en caso de que se requiera, deberá otorgarse tratamiento para disminuir su morbilidad.

Bibliografía

1. Garrido E, Heyser SE, Aguilar A, et al. Alteraciones de la función tiroidea en niños con insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 2009;29(5):449-55.
2. Rao MB, Bay WH, George JM, Hebert LA. Primary hypothyroidism in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1986;25(1):11-4.
3. Wha E, Young J, Tae Y, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):908-13.
4. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(3):1047-52.
5. Semple CG, Beastall GH, Henderson IS, Thomson JA, Kennedy AC. Thyroid function and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1982;32(3):249-52.
6. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, et al. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):538-44.
7. Melillo CM, Suescun MO. Niveles de tirotropina y hormonas tiroideas en el paciente renal crónico en hemodiálisis. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2010;47:5-17.
8. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(11):1367-71.
9. Lin C, Chen TW, Ng YY, Chou YH, Yang WC. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1998;18(5):516-21.
10. 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(9):2789-95.
11. Gómez G, Ruiz R. Hipotiroidismo. *Med Int Mex*. 2010;26(5):462-71.
12. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5483-8.
13. Papalia T, Greco R, Lofaro D, Mollica A, Bonofiglio R. Thyroid status and kidney transplantation outcomes. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1042-4.
14. Davis FB, Spector DA, Davis PJ, Hirsch BR, Walshe JJ, Yoshida K. Comparison of pituitary thyroid function in patients with endstage renal disease and in age- and sex- matched controls. *Kidney Int*. 1982;21(2):362-4.
15. Pasqualini T, Zantleifer D, Balzaretti M, et al. Evidence of hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease. *J Pediatr*. 1991;118(6):873-8.
16. Düsünsel R, Poyrazoglu HM, Gündüz Z, Kurtoglu S, Kiris A, Günes T. Evidence of central hypothyroidism in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 1999;15:262-8.
17. Van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol*. 2009;160(3):205-15.
18. DeGroot LJ. «Non-thyroidal illness syndrome» is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(12):1163-70.
19. Cuevas-Ramos D, Pérez-Enríquez B. [Subclinical thyroid dysfunction. Diagnostic and therapeutic considerations]. *Rev Invest Clin*. 2006;58(6):608-16.
20. Yanes M, Rodríguez L, Cruz J, Turcios S, Yanes MA. Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. *Revista Cuba de Endocrinología*. 2009;20(2):51-7.
21. Jácome A. Hipotiroidismo subclínico: ¿cuándo tratar? *Revista Medicina*. 2007;29(79):240-53.
22. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
23. Rammana M, Martínez JD, Martínez MA, et al. Hypothyroidism and Renal Function in Patients with Systolic Heart Failure. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(1):66-9.
24. Silva GC, Carneiro JB, Tardelli CC, Risso M, Ventura M. Kidney failure in the elderly due to hypothyroidism: a case report. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(5):291-3.
25. Castellano M, Truconi A, Chaler E, Maceiras M, Rivarola MA, Belgorosky A. Thyroid function and serum thyroid binding proteins in prepubertal and pubertal children with chronic renal insufficiency receiving conservative treatment, undergoing hemodialysis, or receiving care after renal transplantation. *J Pediatr*. 1996;128(6):784-90.