

Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

SOBRE LOS CAMBIOS LONGITUDINALES EN EL STATUS TIROIDEO DE LOS NEFRÓPATAS SUJETOS DE DIÁLISIS ITERADA

Maydelin Loreta Viamontes Atencio¹, Celia Alonso Rodríguez², Miroslaba Dalas Guibert³.

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema global de salud pública debido a la creciente incidencia y prevalencia en las poblaciones. La ERC supone una carga significativa de comorbilidades, un comportamiento crónico y progresivo, un desenlace potencialmente letal, y gastos incrementados para los sistemas locales de salud en virtud de la alta complejidad tecnológica de los tratamientos sustitutivos. El hipotiroidismo sería una de las comorbilidades de la ERC que comportaría un riesgo aumentado de morbilidad. **Objetivo:** Evaluar los cambios longitudinales en el *status* tiroideo de los pacientes con ERC en hemodiálisis (HD). **Locación del estudio:** Servicio de Nefrología, Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). **Diseño del estudio:** Estudio longitudinal con dos cortes transversales: *Primer corte:* Al ingreso del paciente en la serie de estudio vs. *Segundo corte:* A la conclusión de la ventana de observación del estudio. La ventana de observación del estudio se extendió durante 12 meses. **Serie de estudio:** Cincuenta y seis nefrópatas (*Hombres:* 50.0 %; *Edad promedio:* 55.5 ± 15.2 años) sujetos a diálisis iterada (*Tiempo promedio de permanencia en el programa HD:* 3.2 ± 4.4 años) entre los años 2015 – 2019. **Métodos:** Se determinaron las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas en los dos momentos de la ventana de observación del estudio. **Resultados:** Los valores basales de las hormonas tiroideas se comportaron como sigue: T3: 1.4 ± 1.3 mmol.L⁻¹; T4: 127.4 ± 56.7 mmol.L⁻¹; TSH: 3.7 ± 3.1 mmol.L⁻¹. Los cambios ocurridos en las hormonas tiroideas tras 12 meses de observación fueron como sigue: T3: $\Delta = -0.5$ mmol.L⁻¹ ($p < 0.05$); T4: $\Delta = +34.4$ mmol.L⁻¹ ($p < 0.05$); y TSH: $\Delta = -2.5$ mmol.L⁻¹ ($p < 0.05$); respectivamente. El número de nefrópatas con T4 sérica disminuida (independientemente de los valores séricos corrientes de TSH) se incrementó en un 23.2 % durante el año de observación, mientras que el de aquellos con un síndrome de TSH elevada aumentó en un 10.7 %. Por el contrario, se observó una reducción significativa en el número de tanto los pacientes con T3 sérica aumentada (acompañadas o no de cambios en la T4), como con concentraciones séricas disminuidas de esta hormona. **Conclusiones:** Concluido el período de observación del estudio, ocurre un

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. ² Máster en Ciencias. Profesora Auxiliar. ³ Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. Profesora Auxiliar.

Recibido: 16 de Marzo del 2024.

Aceptado: 24 de Abril del 2024.

Maydelin Loreta Viamontes Atencio. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro 704 e/t Márquez González e Infanta. Centro Habana. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: miroslabadalas@infomed.sld.cu.

incremento del hipotiroidismo subclínico junto con la reducción del síndrome de T3 disminuida. **Viamontes Atencio ML, Alonso Rodríguez C, Dalas Guibert M.** *Sobre los cambios longitudinales en el status tiroideo de los nefrópatas sujetos de diálisis iterada.* RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2024;34(1):38-61. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Hormonas tiroideas / Enfermedad renal crónica / Hemodiálisis.*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema global de salud pública dada la crecientemente progresiva incidencia de la misma en todas las latitudes geográficas, la carga aumentada de comorbilidades, el curso crónico, el pronóstico ominoso, y los costos desproporcionados para los sistemas locales de salud de las terapias de sustitución de la función renal (TSFR).¹ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS), una de cada diez personas en el mundo sufre de ERC en grado variable.² De ser así, la ERC afectaría a más de 50 millones de habitantes.¹⁻² De ellos, más de dos millones se encuentran sujetos a TSFR.³ Aun así, la ERC es tenida como una epidemia silenciosa que causa un enorme impacto en la salud pública pero que, paradójicamente, sigue siendo desconocida en sus implicaciones y repercusiones para gran parte de la población.⁴

En Cuba se estima que cerca de 2 millones de personas se encuentran en algún estadio (de los 5 posibles) de la ERC.⁵⁻⁶ De ellos, 210,360 ya han arribado a la etapa final de la ERC, y se encuentran en insuficiencia orgánica; mientras que 3,360 necesitarán alguna TSFR en el corto plazo.⁶⁻⁷ En el año 2017 el número de pacientes en hemodiálisis (HD) en Cuba alcanzó su cota más alta con 295 PMP*: cifra que supera en más del doble la registrada en el 2002 (que fue de 120 PMP).⁸ Al cierre del 2017, la

ERC fue la causa de 954 muertes a escala nacional, para una tasa de 8.5 por cada 100 mil habitantes.⁹ Al cierre del año 2024, la ERC ocasionó 1,203 muertes, lo que se trasladó a una tasa de 11.7 por cada 100 mil habitantes.¹⁰

La ERC se considera el destino final común de una constelación de enfermedades que afectan al riñón de forma crónica e irreversible. La prevalencia de la ERC se ve aumentada hoy en día a causa de la extensión de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular como la Diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y las dislipidemias proaterogénicas (DLPA).¹¹ La DM¹² y la HTA¹³ explicarían entre el 50 – 60 % (o más) de los pacientes que se inician en los programas de TSFR, y serían responsables de cerca de la tercera parte de los 1.1 millones de millones de dólares que se destinarían a las terapias depuradoras.¹⁴⁻¹⁵

El envejecimiento demográfico se ha convertido en otro determinante de la ERC.¹⁶ De acuerdo con proyecciones recientes, el número de adultos mayores y ancianos ascenderá a 1,200 millones para el año 2025 (de un registro histórico de 200 millones en 1950); llegará a ser de casi 2,000 millones en el 2050.¹⁶ El incremento en el tamaño de este estrato demográfico será desigual según el área geográfica: mientras que en Latinoamérica se prevé un aumento del 21 % entre los años 2025 y 2050, en la Unión Europea será del 33 % en igual periodo.¹⁷

No se puede pasar por alto el impacto del exceso de peso y la obesidad en la génesis y propagación de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), y con

* PMP: Pacientes por millón de personas.

ello, sobre la propia ERC.¹⁸ La adiposidad corporal, y la obesidad abdominal como forma particularmente grave de este fenómeno, inducen resistencia a la insulina, estrés oxidativo e inflamación: todos reconocidos como importantes promotores de la aterosclerosis y la arterioesclerosis, y por esta vía, del daño de la vasculatura renal.¹⁸

La ERC se asocia a otras complicaciones no menos graves, la disfunción tiroidea entre ellas.¹⁹ La uremia crónica disrumpe la integridad y la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, a la vez que afecta la síntesis, la secreción y el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.²⁰ Asimismo, la ERC produce cambios tanto estructurales como funcionales de la glándula tiroidea.²⁰⁻²¹ En correspondencia con ello, se han descrito niveles séricos bajos de T4 con cuadros de hipotiroidismo subclínico en los nefrópatas crónicos.²²

El hipotiroidismo se asociaría con un riesgo incrementado de morbimortalidad en los nefrópatas que reciben TSFR.²³ El hipotiroidismo actuaría independientemente como un promotor de la arterioesclerosis y el daño vascular renal.²⁴ La disfunción tiroidea también afectaría la funcionalidad y el validismo del paciente, y la respuesta del mismo a las TSFR, y agravaría la carga de comorbilidades que le agobian.²⁵⁻²⁷

En un trabajo anterior se evaluó el status tiroideo de 65 nefrópatas crónicos (*Estadio IV*: Prediálisis: 11 pacientes vs. *Estadio V*: Diálisis: 54) atendidos en el Programa de HD del Servicio de Nefrología del Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana).²⁸ De acuerdo con la frecuencia de ocurrencia, los estados alterados de la función tiroidea se distribuyeron como sigue: *T3 sérica disminuida*: 44.6 %; *Aumento de las concentraciones séricas de T3 y T4 ante una TSH sérica preservada*: 38.5 %; *TSH sérica aumentada*: 21.5 %; y *T4 sérica disminuida*

junto con una TSH sérica preservada | aumentada:[†] 10.8 %; respectivamente.²⁸ El estadio de progresión de la ERC no influyó en la distribución de los estados alterados de la función tiroidea.²⁸

La ocasión se ha mostrado propicia para el examen de los cambios que se presentan con el tiempo en el *status* tiroideo del nefrópata crónico. Por consiguiente, se ha completado el presente trabajo con el que se ha examinado el cambio ocurrido en las determinaciones tiroideas tras 12 meses de seguimiento del nefrópata sujeto de TSFR en el programa hospitalario de HD.

MATERIAL Y MÉTODO

Locación del estudio: Programa de HD, Servicio de Nefrología, Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

Diseño del estudio: Estudio longitudinal con dos cortes transversales: *Primer corte*: Al ingreso del paciente en la serie de estudio vs. *Segundo corte*: A la conclusión de la ventana de observación del estudio. La ventana de observación del estudio se extendió durante 12 meses.

Serie de estudio: Fueron elegibles para ser incluidos en la presente serie de estudio los nefrópatas atendidos en el programa hospitalario de HD entre los años 2018 – 2020, que no presentaron eventos agudos en los últimos 3 meses previos a la inclusión en la serie de estudio, y que consintieron en participar voluntariamente. En consecuencia, se excluyeron aquellos pacientes que sufrieron eventos agudos en los 3 meses previos al inicio del estudio, en los que no se pudieron completar los procedimientos contemplados en el diseño experimental de la investigación y/o que no consintieron en participar en el trabajo y/o abandonaron la

[†] El *status* hormonal descrito sustentaría un cuadro de hipotiroidismo subclínico.

serie de estudio antes del cierre de la ventana de observación de la investigación.

De cada uno de los pacientes se obtuvieron el sexo (Masculino vs. Femenino), la edad (como años de vida), la condición causante de la pérdida de la función renal, y el tiempo de permanencia en el programa HD.

Status tiroideo: Las hormonas tiroideas se determinaron en muestras de sangre retiradas de los pacientes examinados mediante punción venosa antecubital en ayunas. Las determinaciones tiroideas se hicieron mediante radioinmunoensayo (RIA) en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico de acuerdo con los procedimientos analíticos localmente vigentes. Los intervalos de referencia de las determinaciones tiroideas se han definido localmente de la manera siguiente:²⁷ T3: *Triyodotironina*: 1.5 – 3.4 nmol.L⁻¹; T4: *Tetrayodotironina*: 50.0 – 150.0 nmol.L⁻¹; y TSH: 0.3 – 3.5 UI.mL⁻¹; respectivamente.

Construcción de los casos de disfunción tiroidea: Los valores séricos determinados de las hormonas tiroideas se integraron dentro de varios cuadros de disfunción tiroidea:²⁷ *Cuadro 1*: Aumento de la TSH; *Cuadro 2*: Disminución de la TSH con aumento de la T4 (independientemente de las concentraciones séricas de T3); *Cuadro 3*: Cifras séricas aumentadas de la T4 y la T3 (sin cambios en la TSH); y *Cuadro 4*: Disminución única de la T3; respectivamente.

Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos demográficos, clínicos y bioquímicos de los nefrópatas examinados en el presente estudio se asentaron en los registros provistos por el diseño experimental de la presente investigación, y se ingresaron a continuación en un contenedor digital construido sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Redmon, Virginia, Estados Unidos).

Los datos colectados se redujeron ulteriormente hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (porcentajes), según el tipo de la variable.

El cambio ocurrido en la hormona tiroidea correspondiente se estimó de la diferencia $\Delta = \text{Cambio ocurrido} = \text{Valor inicial (léase también basal)} - \text{Valor final}$. El significado de la diferencia encontrada se estimó mediante el *test* t-Student para comparaciones apareadas.²⁹ En todo momento se apeló a un nivel $< 5\%$ para denotar el cambio como significativo.²⁹

Consideraciones éticas: La presente investigación se condujo con arreglo a los principios éticos acogidos en la Declaración de Helsinki sobre las investigaciones biomédicas con seres humanos.³⁰ El protocolo de la presente investigación fue presentado ante, y aprobado por, el Comité de Bioética y el Consejo Científico de la institución. Los pacientes fueron admitidos en la serie de estudio después de la firma de la correspondiente acta de consentimiento informado. Brevemente, los pacientes fueron informados de los objetivos, propósitos y potenciales beneficios de la presente investigación. En todo momento se les reafirmó el derecho que les asistía en negarse en participar en el estudio y/o abandonarlo en cualquier momento en que así lo estimaran conveniente sin menoscabo de la asistencia médica que les corresponde en su dignidad de seres humanos y como enfermos en situación de vulnerabilidad.

Se aseguró el anonimato, la confidencialidad y la discreción en el tratamiento de los datos obtenidos de los pacientes participantes en el estudio. En modo alguno los datos fueron transferidos (ni serán transferidos) a terceras partes.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y sanitarias de los nefrópatas en diálisis iterada que fueron examinados en el presente estudio. Se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con valores de la característica incluidos en la categoría correspondiente de distribución. En instancias selectas se muestran la media $\pm$ desviación estándar de la característica.

Característica	Hallazgos
Sexo	Hombres: 28 [50.0] Mujeres: 28 [50.0]
Edad, años	55.5 $\pm$ 15.2
Edades $\geq$ 60 años	24 [42.9]
Color de la piel	Blanca: 24 [42.9] No blanca: 32 [57.1]
Causa primaria de pérdida de la función renal	HTA: 13 [23.2] DM: 11 [19.6] Glomerulopatías: 5 [8.9] Nefritis intersticial: 5 [8.9] Enfermedad renal poliquística: 11 [19.6] Otras: 11 [19.6]
Tiempo en diálisis, años	3.2 $\pm$ 4.4
Tiempo en diálisis	< 1 año: 13 [23.2] 1 – 5 años: 34 [60.7] 6 – 10 años: 4 [7.1] > 10 años: 5 [8.9]

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

RESULTADOS

En la serie de estudio se incluyeron eventualmente 56 nefrópatas sujetos de HD iterada. Las características demográficas, clínicas y sanitarias de los pacientes incluidos en la serie de estudio han sido descritas previamente, y se resumen en la Tabla 1.³¹ Los hombres y las mujeres se distribuyeron uniformemente en la serie de estudio. La edad promedio fue de 55.5 $\pm$ 15.2 años. El 42.9 % de los pacientes tenía edades $\geq$ 60 años. La HTA y la DM fueron las principales causas de pérdida de la función renal primaria. El tiempo promedio en diálisis fue de 3.2 $\pm$ 4.4 años. Casi el 85 % de la serie de estudio acumulaba hasta 5 años de diálisis iterada.

La Tabla 2 muestra los cambios ocurridos en los valores basales de las hormonas tiroideas. Los valores basales de las hormonas tiroideas se comportaron como sigue: T3: 1.4 $\pm$ 1.3 mmol.L⁻¹; T4: 127.4 $\pm$ 56.7 mmol.L⁻¹; y TSH: 3.7 $\pm$ 3.1 UI.mL⁻¹; respectivamente. Los cambios observados tras 12 meses de observación fueron como sigue: T3: 1.9 $\pm$ 1.3 mmol.L⁻¹ (Δ = -0.5 mmol.L⁻¹; p < 0.05); T4: 93.0 $\pm$ 50.1 mmol.L⁻¹ (Δ = +34.4 mmol.L⁻¹; p < 0.05); TSH: 6.2 $\pm$ 5.6 mmol.L⁻¹ (Δ = -2.5 mmol.L⁻¹; p < 0.05); respectivamente.

La Tabla 3 muestra también la evolución de los estados alterados de la función tiroidea al cierre de la ventana de observación del estudio. Se observó la reducción en el número de los pacientes con valores séricos disminuidos de T3; junto con otros que exhibieron cifras sanguíneas aumentadas de T4 y TSH.

Tabla 2. Cambios ocurridos en los analitos evaluados en los nefrópatas estudiados. Se muestran la media $\pm$ desviación estándar del analito en los dos momentos del estudio, y el cambio ocurrido a la conclusión de la ventana de observación. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Analito	Valores basales	Valores finales	Cambio ocurrido
T3, mmol.L ⁻¹	1.4 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 1.3	-0.5 $\pm$ 0.2 [¶]
T4, mmol.L ⁻¹	127.4 $\pm$ 56.7	93.0 $\pm$ 50.1	-34.4 $\pm$ 29.3 [¶]
TSH, UI.mL ⁻¹	3.7 $\pm$ 3.1	5.8 $\pm$ 3.1	+2.1 $\pm$ 1.2 [¶]

[¶] p < 0.05.

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

Por último, la Tabla 4 muestra la evolución de los síndromes tiroideos a la conclusión de la investigación. El cambio más llamativo se observó en los nefrópatas con valores disminuidos de T4 independientemente de los valores séricos corrientes de TSH, cuyo número se incrementó en un 23.2 %. Asimismo, el número de pacientes con un síndrome de TSH aumentada aumentó en un 10.7 % durante el año de observación. Por el contrario, se observó una reducción significativa en el número de tanto los pacientes con concentraciones séricas aumentadas de T3 acompañadas (o no) de cambios en la T4, como con niveles sanguíneos disminuidos de esta hormona.

DISCUSIÓN

El presente trabajo ha descrito los cambios que ocurren tras 12 meses de observación y seguimiento en el *status* tiroideo de los nefrópatas sujetos de diálisis iterada en un programa hospitalario de HD. En virtud de tal, el trabajo expande y complementa los resultados expuestos previamente por otros autores.³¹ En esta ocasión se constataron aumentos significativos en las concentraciones séricas de T3 y TSH, junto con una reducción de los valores sanguíneos de T4. Los cambios ocurridos se asociaron con una reducción en el número de los pacientes con valores séricos disminuidos de T3, por un lado, y

cifras sanguíneas aumentadas de T4, por el otro; pero con un número mayor de aquellos con TSH > 3.5 UI.mL⁻¹.

Las hormonas tiroideas son importantes en la regulación del metabolismo energético y la utilización periférica de los nutrientes absorbidos.³² Ante la influencia de la TSH hipofisaria, la glándula tiroidea produce T4 y T3, las que, una vez liberadas a la circulación, son transportadas hacia los órganos-diana mediante las proteínas secretoras hepáticas (albúmina | prealbúmina) y la globulina de unión a la tiroxina.³³⁻³⁴ Una vez que han llegado a su destino, las hormonas tiroideas son modificadas por la acción de las desyodasas para que finalmente ejerzan sus funciones biológicas.³⁵ Se hace notar que solo la hormona en su estado libre está disponible para los órganos.³⁶

Las hormonas tiroideas favorecen la síntesis de ATP y el consumo celular de oxígeno, a la vez que aceleran el metabolismo basal;³⁷ activan los mecanismos de transporte transmembranosos (procesos dependientes de ATP); favorecen la internalización con diferentes fines de aminoácidos, glucosa y nucleótidos; favorecen la despolarización; y estimulan la actividad HMG-CoA-reductasa, y con ello, la síntesis de colesterol, a la vez que contribuyen a la expresión de los receptores específicos para las partículas LDL.³⁸ Asimismo, las hormonas tiroideas participan en el desarrollo del cerebro del

feto; regulan la lipogénesis y la lipólisis; estimulan tanto la osteogénesis como la osteólisis; ejercen efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos; regulan el número de receptores β -adrenérgico presentes en el corazón; y favorecen la acción contráctil y la biosíntesis de miosina.³⁹

disminución de las concentraciones séricas promedio de la T3. Tomados en su conjunto, los resultados del estudio apuntan hacia el incremento en el número de pacientes con hipotiroidismo subclínico, la reducción de los enfermos con hipertiroidismo (léase también hipertiroidismo subclínico), y la

Tabla 3. Cambios ocurridos en los estados alterados de los analitos evaluados en los nefrópatas estudiados. Se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con estados alterados del analito correspondiente en los dos momentos del estudio, y el cambio ocurrido a la conclusión de la ventana de observación. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Hormona	Valores iniciales	Valores finales	Cambio ocurrido
T3 > 3.4 nmol.L ⁻¹	5 [8.9]	7 [12.5]	+2 [3.6]
T3 < 1.5 nmol.L ⁻¹	34 [60.7]	30 [53.6]	-4 [7.1] [¶]
T4 > 150 nmol.L ⁻¹	16 [28.6]	5 [8.9]	-11 [19.7] [¶]
T4 < 50 nmol.L ⁻¹	2 [3.6]	7 [12.5]	+5 [8.9]
TSH > 3.5 UI.mL ⁻¹	20 [35.7]	45 [80.3]	+25 [44.6] [¶]
TSH < 0.3 UI.mL ⁻¹	1 [1.8]	0 [0.0]	-1 [1.8]

[¶] p < 0.05.

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

Transcurridos 12 meses de observación y seguimiento, se observaron aumentos significativos de las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas determinadas. El aumento observado en las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas se trasladó a una mayor proporción de enfermos con TSH > 3.5 UI.mL⁻¹, junto con la reducción del número de aquellos con T3 < 1.3 nmol.L⁻¹ y T4 < 50 nmol.L⁻¹. Sin embargo, los hallazgos más significativos del presente estudio fue el aumento de tanto el número de nefrópatas con T4 sérica disminuida (independientemente de los valores séricos corrientes de TSH), como de aquellos con un síndrome de TSH elevada; mientras que, por el contrario, se observó una reducción significativa en el número de los pacientes con T3 sérica aumentada (acompañadas o no de cambios en la T4), a la vez que la

disminución de aquellos que mostraban un síndrome de T3 baja.

Los estados alterados del *status* tiroideo son frecuentes entre los nefrópatas sujetos de diálisis. Muchos de los nefrópatas desarrollan el síndrome de la T3 baja (también reconocido como el síndrome del enfermo eutiroideo).⁴⁰⁻⁴² De las hormonas tiroideas, la T3 actúa como el factor de transcripción nuclear de numerosas proteínas estructurales, transportadoras, hormonas, y enzimas.⁴³ Song *et al.* (2009)⁴⁴ encontraron que más del 75 % de los pacientes con un FG < 15 mL.minuto⁻¹.1.73 m⁻² mostraba valores séricos disminuidos de la hormona T3 a pesar de las cifras sanguíneas preservadas de T4. Chávez *et al.* (2018)⁴⁵ reportaron que la octava parte de los pacientes estudiados mostraron un síndrome de T3 libre disminuida, y que las cifras séricas disminuidas de T3 libre se asociaron

con estados inflamatorios. Por su parte, Prado-Uribe *et al.* (2017)⁴⁶ declararon la prevalencia del 45 % de casos con T3T disminuida. La T3T se correlacionó directamente con la albúmina sérica, y fue un factor de riesgo de mortalidad tanto *por-todas-las-causas* como por complicaciones cardiovasculares.⁴⁶ Fue entonces llamativo en el presente estudio la reducción ocurrida tras 12 meses de seguimiento en el número de nefrópatas con síndrome de T3 baja.

acidosis, inflamación, resistencia a la insulina, y estrés oxidativo.⁴⁷⁻⁴⁸ Luego, las mejorías en la terapia dialítica hechas en el programa hospitalario de HD pueden haberse trasladado también a una mayor actividad de las desyodasas periféricas, y con ello, una mayor disponibilidad de T3 para células, tejidos y órganos de la economía.⁴⁹

Tabla 4. Cambios ocurridos en los síndromes tiroideos diagnosticados en los nefrópatas estudiados. Se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con el síndrome tiroideo correspondiente en los dos momentos del estudio, y el cambio ocurrido a la conclusión de la ventana de observación. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Síndrome tiroideo	Valores iniciales	Valores finales	Cambio ocurrido
• TSH ↑	12 [21.4]	18 [32.1]	+6 [10.7]
• T4 ↓ + TSH ↔ ↑	7 [12.5]	20 [35.7]	+13 [23.2]
• T3 ↑ + T4 ↑ + TSH ↔	21 [37.5]	3 [5.3]	-18 [32.2]
• T3 ↓	23 [41.1]	3 [5.3]	-20 [35.8]

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

No fue un objetivo del presente estudio explicar las causas del cambio ocurrido en este síndrome tiroideo. No obstante, se pudiera especular que la reducción en la frecuencia de ocurrencia del síndrome de T3 baja pudiera deberse a ajustes hechos en los dominios farmacéutico, dietético-alimentario y dialítico del estado clínico del enfermo, a fin de compensar los defectos detectados durante el seguimiento periódico del mismo. En tal sentido, se señala un estudio precedente que demostró cambios longitudinales positivos en los ingresos dietéticos, la sensibilidad periférica a la insulina, y el proteinograma tras la introducción de mejorías en la terapia dialítica.³⁰ Se hace notar que la mayoría de la T3 se origina de la desyodación periférica de la T4, y que esta desyodación se reduce notablemente en situaciones de azotemia,

Sin embargo, la reducción en el número de pacientes con un síndrome de T3 baja concurrió con el aumento de aquellos con hipotiroidismo subclínico. El hipotiroidismo es prevalente en los nefrópatas crónicos como consecuencia de los trastornos que la uremia crónica introduce en la actividad y regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, y en el metabolismo, excreción y degradación de las hormonas tiroideas.⁵⁰ La frecuencia de ocurrencia del hipotiroidismo emula y sigue la caída en la tasa de filtración glomerular, con lo que, a mayor deterioro de la función glomerular, mayor el número de nefrópatas con hipotiroidismo.⁵¹ Las TSFR, y las complicaciones derivadas de las mismas, también podrían agravar los trastornos de la funcionalidad tiroidea en el nefrópata,^{42,52-53}

cerrando así un círculo vicioso que se haría difícil de quebrar.

Las consideraciones sobre el hipotiroidismo asociado | secundario a la ERC no serían gratuitas. Los niveles séricos aumentados de TSH pudieran correlacionarse con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, que se han convertido en la primera causa de muerte entre los nefrópatas sujetos de TSFR.⁵⁴ El hipotiroidismo podría convertirse en un importante factor proaterogénico, y los bajos niveles séricos de TSH se asociarían con aterosclerosis acelerada, calcificación arterial y estrechamiento de la luz arterial que culminaría en situaciones de isquemia crónica.⁵⁵ El hipotiroidismo también podría ser la causa de la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica observada tempranamente en la ERC.⁵⁶ Todas estas circunstancias desembocarían eventualmente en la cardiopatía isquémica, el infarto coronario, la insuficiencia cardíaca y la muerte.⁵⁷

Lo contrario podría entonces ser cierto. La suplementación con hormonas tiroideas podría resultar en una reducción de la incidencia de complicaciones de la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA) en el nefrópata sujeto de TSFR, junto con una prolongación de la supervivencia en los programas de HD.⁵⁸⁻⁵⁹ En este sentido, se obtendrán respuestas más elaboradas tras la conducción de ensayos clínicos debidamente diseñados y gestionados, y la realización de estudios longitudinales.⁶⁰

CONCLUSIONES

Tras 12 meses de evaluación y seguimiento, se observó la reducción en el número de nefrópatas con síndrome de T3 baja, junto con el aumento de aquellos en situación de hipotiroidismo [independientemente de los niveles séricos de T4]. Los cambios en el *status* tiroideo ocurrieron dentro de un contexto clínico distinguido por los ajustes

hechos en los dominios farmacéutico, dietético-alimentario y dialítico del estado de salud del enfermo, a fin de compensar los defectos detectados durante el seguimiento periódico del mismo.

Futuras extensiones

El presente estudio es el primero de su tipo (hasta donde alcanza la memoria de la RCAN) que explora el *status* tiroideo de los nefrópatas crónicos atendidos en un programa hospitalario de HD. Futuras extensiones examinarían la influencia del *status* tiroideo corriente sobre la evolución clínica del nefrópata, la ocurrencia de complicaciones, y la respuesta a la HD. Igualmente, en futuras extensiones se explorarían las asociaciones entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas.

Los estados alterados del *status* tiroideo podrían trazarse hasta los cambios en el proteinograma del paciente. El 99 % de las hormonas tiroideas circulan en sangre unidas a proteínas, de las que se liberan fácilmente para la internalización.³³⁻³⁴ La T4 se une en un 75 % a la globulina de unión a la tirotropina (TBG), 12 % a la albúmina sérica, 10 % a la prealbúmina (transtiretina), y 3 % a las lipoproteínas. Solo el 0.02 % de la T4 circula en forma libre. Luego, se anticiparía que los niveles séricos disminuidos de las proteínas séricas se asociarían con alteraciones de las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas.

CONTRIBUCIONES DE LAS AUTORAS

Las autoras participaron a partes iguales en el diseño y completamiento de la presente revisión, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la redacción del presente ensayo.

SUMMARY

Rationale: End-Stage Kidney Disease (ESKD) is a global public health problem given its increasing incidence and prevalence in all the populations. ESKD presupposes a significant burden of comorbidities, a chronic and progressive behavior, a potentially lethal outcome, and increased expenses for the local health systems due to the high technological complexity of the substitutive therapies. Hypothyroidism could be one of the ESKD comorbidities implying an increased risk of morbimortality. **Objective:** To assess longitudinal changes in the thyroid status of ESRD patients subjected to hemodialysis (HD). **Study location:** Service of Nephrology, "Hermanos Ameijeiras" Clinical surgical Hospital (Havana city, Cuba). **Study design:** Longitudinal study with two cross-sectional examinations: First examination: Upon admission of the patient in the study serie vs. Second examination: Upon conclusion of the study's window of observation. The window of observation of the present study was extended during 12 months. **Study serie:** Fifty-six ESKD-patients (Males: 50.0 %; Average age: 55.5 ± 15.2 years) subjected to iterative dialysis (Average vintage time: 3.2 ± 4.4 years) between the 2015 – 2019 years. **Methods:** Plasma concentrations of thyroid hormones on both moments of the study's window of observation were determined. **Results:** Basal values of the thyroid hormones behaved as follows: T3: 1.4 ± 1.3 mmol.L⁻¹; T4: 127.4 ± 56.7 mmol.L⁻¹; TSH: 3.7 ± 3.1 mmol.L⁻¹. Changes in thyroid hormones occurring after 12 months of observation were as follows: T3: $\Delta = -0.5$ mmol.L⁻¹ ($p < 0.05$); T4: $\Delta = +34.4$ mmol.L⁻¹ ($p < 0.05$); y TSH: $\Delta = -2.5$ mmol.L⁻¹ ($p < 0.05$); respectively. The number of ESKD patients with diminished serum T4 (regardless the current TSH values de TSH)

increased 23.2 % during the year of observation, whereas that of those with an TSH increased syndrome augmented 10.7 %. On the contrary, a significant reduction was observed in the number of both patients with augmented serum T3 (accompanied or not with changes in T4), and those with diminished serum concentrations of this hormone. **Conclusions:** On closing the period of observation of the study, an increase in subclinical hypothyroidism occurs along with the reduction of the diminished T3 syndrome. **Viamontes Atencio ML, Alonso Rodríguez C, Dalas Guibert M.** On the longitudinal changes in the thyroid status of ESKD patients subjected to iterative dialysis. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2024;34(1):38-61. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Thyroid hormones / Chronic kidney disease / Hemodialysis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francis A, Harhay MN, Ong A, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB; et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: An international consensus. Nature Rev Nephrol 2024; 20(7):473-85. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41581-024-00820-6>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
2. Jadoul M, Aoun M, Imani MM. The major global burden of chronic kidney disease. The Lancet Global Health 2024;12(3):e342-e343. Disponible en: [http://doi:10.1016/s2214-109x\(24\)00050-0](http://doi:10.1016/s2214-109x(24)00050-0). Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
3. Flythe JE, Watnick S. Dialysis for chronic kidney failure: A review. JAMA 2024;332(18):1559-73. Disponible en: <http://doi:10.1001/jama.2024.16338>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
4. Borg R, Carlson N, Søndergaard J, Persson F. The growing challenge of chronic kidney disease: An overview of

- current knowledge. *Int J Nephrol* 2023(1):9609266. Disponible en: <http://doi:10.1155/2023/9609266>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
5. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Chipi Cabrera JA, Pérez-Oliva Díz JF, Landrove Rodríguez O, Mármol Soñora A. Prevalence and incidence of chronic kidney disease in Cuba. *Clin Nephrol Suppl* 2020;93(1):68-71. Disponible en: <http://doi:10.5414/cnp92s111>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 6. Guerra Bustillo G, Almaguer López M, Herrera Valdés R, Pérez-Oliva Díaz JF, Mármol Soñora A. Enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención de salud en Cuba. *Acta Médica Hosp Ameijeiras* 2024;24(4):e417. Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/417>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 7. Prada MDCM, Condori-Villca N, Garcia FG, García CAR, Morales MÁM, Auza-Santiváñez JC, Aguilar-Medrano F. (2023). Chronic kidney disease and its risk stratification in Cuba. *Data Metadata* 2023;2:49-49. Disponible en: <http://doi:10.56294/dm202349>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 8. Luxardo R, Ceretta L, González-Bedat M, Ferreiro A, Rosa-Diez G. The Latin American dialysis and renal transplantation registry: Report 2019. *Clin Kidney J* 2022;15:425-31.
 9. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de la Salud 2018. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. La Habana: 2019. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/2021/04/03/anuario-de-salud-2018/>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 10. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de la Salud 2023. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. La Habana: 2024. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2024/09/Anuario-Estadístico-de-Salud-2023-EDICION-2024.pdf>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 11. Major RW, Cheng MR, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I; *et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2018;13(3):e0192895. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0192895>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 12. Liu W, Zhang D, Wang R, Chen J, Zhang J, Tao D, Liu C. Global trends in the burden of chronic kidney disease attributable to type 2 diabetes: An age-period-cohort analysis. *Diab Obes Metab* 2024;26:602-10.
 13. Ren Y, Wang Z, Wang Q. The trend of hypertension-related chronic kidney disease from 1990 to 2019 and its predictions over 25 years: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Int Urol Nephrol* 2024;56:707-18.
 14. Betts KA, Song J, Faust E, Yang K, Du Y, Kong SX, Singh R. Medical costs for managing chronic kidney disease and related complications in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Am J Managed Care* 2021; 27(20 Suppl):S369-S374. Disponible en: <http://doi:10.37765/ajmc.2021.88807>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
 15. Chen A, Zou M, Young CA, Zhu W, Chiu HC, Jin G, Tian L. Disease burden of chronic kidney disease due to hypertension from 1990 to 2019: A global analysis. *Front Med* 2021;8: 690487. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmed.2021.690487>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.

16. Chesnaye NC, Ortiz A, Zoccali C, Stel VS, Jager KJ. The impact of population ageing on the burden of chronic kidney disease. *Nature Rev Nephrol* 2024;20: 569-85.
17. Chen C, Lim J, Koh J, Beard J, Rowe JW. A global analysis of adaptation to societal aging across low-, middle-and high-income countries using the Global Aging Society Index. *Nature Aging* 2024;1-9:2024. Disponible en: <http://doi:10.1038/s43587-024-00772-3>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
18. Ghazy F, Ebrahimi N, Ebadinejad A, Barzin M, Mahdavi M, Valizadeh M; *et al.* Association of obesity severity and duration with incidence of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2024; 25 (1):320. Disponible en: <http://doi:10.1186/s12882-024-03757-x>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
19. Griffin TP, Griffin MD. Thyroid dysfunction and chronic kidney disease: Unravelling the connection. *Mayo Clin Proceed* 2024;99:7-9.
20. Cheng Y, Hu H, Li W, Nie S, Zhou S, Chen Y; *et al.* Chronic kidney disease and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2024:dgae841. Disponible en: <http://doi:10.1210/clinem/dgae841>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
21. Mukherjee N, Borphukan S, Gogoi GN. A study on thyroid function assessment in patients with chronic kidney disease: An investigative analysis. *Thyroid Res Pract* 2024;20:34-8.
22. Khalil UA, Saad MS, Fawzy MS, Samir GM. Prevalence of hypothyroidism in chronic kidney patients under different treatment modalities. *Zagazig University Med J* [El Cairo: Egipto] 2024;30(8.1):3883-92. Disponible en: https://zumj.journals.ekb.eg/article_3444 [11.html](https://doi.org/10.1186/s12882-024-03757-x). Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
23. Schultheiss UT, Steinbrenner I, Nauck M, Schneider MP, Kotsis F, Baid-Agrawal S; *et al.*; for the GCKD investigators. Thyroid function, renal events and mortality in chronic kidney disease patients: The German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J* 2021;14:959-68.
24. Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP, Soldin OP, Nguyen D, Budoff MJ; *et al.* Thyroid functional disease: An under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:724-37.
25. Rhee CM, Chen Y, You AS, Brunelli SM, Kovesdy CP, Budoff MJ; *et al.* Thyroid status, quality of life, and mental health in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1274-83.
26. Rhee CM, Chen Y, You AS, Brunelli SM, Kovesdy CP, Budoff MJ; *et al.* Thyroid status, quality of life, and mental health in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1274-83.
27. Haro Alcalde FA. Función tiroidea y estado cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a trasplante renal. Tesis de terminación de una Residencia médica en Medicina Interna. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Aguascalientes: México. Disponible en: <https://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/1685>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
28. Pérez Sobrino IC, Alonso Rodríguez C, Dalas Guiber M. Sobre el estado de la función tiroidea en la enfermedad renal crónica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30:159-73.
29. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2012.

30. Rohrich R. Helsinki Declaration: World medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4.
31. Hernández Macías LT, Alonso Rodríguez CA, Dalas Guibert M. Sobre los cambios longitudinales en el estado nutricional de nefrópatas en diálisis iterada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2023;33:353-67.
32. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014;94(2):355-82. Disponible en: <http://doi:10.1152/physrev.00030.2013>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
33. Schussler GC. Thyroxine-binding proteins. *Thyroid* 1990;1:25-34.
34. Hocman G. Human thyroxine binding globulin (TBG). *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981;91:45-89. Disponible en: http://doi:10.1007/3-540-10961-7_2. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
35. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006;116:2571-9.
36. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR; *et al.* Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007;262:690-701.
37. Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid* 2008;18:145-56.
38. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Rev Endocrinol* 2018;14:259-69.
39. Bloise FF, Cordeiro A, Ortega-Carvalho TM. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. *J Endocrinol* 2018; 236:R57-R68.
40. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. 2014;2014:520281. Disponible en: <http://doi:10.1155/2014/520281>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
41. Farag SES. Functional and morphological thyroid disorders in hemodialysis patients. *J Thyroid Disord Ther* 2013;2:2-5.
42. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, Chan CT, Kliger AS, Rocco MV; *et al.* Thyroid function in end stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int* 2017;21:534-41.
43. Suen CS, Yen PM, Chin WW. *In vitro* transcriptional studies of the roles of the thyroid hormone (T3) response elements and minimal promoters in T3-stimulated gene transcription. *J Biol Chem* 1994;269:1314-22.
44. Song SH, Kwak IS, Lee DW, Kang YH, Seong EY, Park JS. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1534-8.
45. Chávez Valencia V, Mejía Rodríguez O, Viveros Sandoval ME, Abraham Bermúdez J, Gutiérrez Castellanos S, Orizaga de la Cruz C, Roa Córdova MA. Prevalencia del síndrome complejo de malnutrición e inflamación y su correlación con las hormonas tiroideas en pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología* 2018;38:57-63.
46. Prado-Urbe, M C; Ventura, MJ; Ávila-Díaz, M; Mora, C J; Méndez-Durán. La disminución de triyodotironina se asocia con la elevación del péptido natriurético cerebral N-terminal y con la mortalidad en pacientes en diálisis. *Nefrología* 2017;37:598-607.

47. Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal illness syndrome: Evaluation of thyroid function in sick patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:159-72.
48. Rhee CM. Low-T3 syndrome in peritoneal Dialysis: Metabolic adaptation, marker of illness, or mortality mediator? *CJASN Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 917-9.
49. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1190-7.
50. 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.
51. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Carrero JJ, Ma JZ, Lu JL; *et al.* The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:282-7.
52. 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. *CJASN Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:131-8.
53. Cataldo E, Columbano V, Nielsen L, Gendrot L, Covella B, Piccoli GB. Phosphate binders as a cause of hypothyroidism in dialysis patients: Practical indications from a review of the literature. *BMC Nephrol* 2018;19:1-7.
54. Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, Rizzo M, Isenovic ER. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease. *Curr Pharmaceutical Design* 2022;28:2065-72.
55. Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Connections* 2018;7:1075-80.
56. Shuvy M, Shifman OET, Nusair S, Pappo O, Lotan C. Hypothyroidism-induced myocardial damage and heart failure: A overlooked entity. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:183-9.
57. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Network Open* 2022;3(2):e1920745. Disponible en: <http://doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20745>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.
58. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Kim HR, Han JH; *et al.* 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.
59. Karanikas G, Schutz M, Szabo M, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, Kletter K. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am J Nephrol* 2004;24:41-5.
60. Rhee CM. Thyroid disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(6):621-30. Disponible en: <http://doi:10.1097/MNH.0000000000000542>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2023.