

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

## SOBRE EL ESTADO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Iris de la Caridad Pérez Sobrino<sup>1</sup>, Celia Alonso Rodríguez<sup>2</sup>, Miroslaba Dalas Guiber<sup>3</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema global de salud pública que afecta a muchos países, razón por la cual ha sido integrada dentro de la llamada “epidemia del Siglo XXI”. La ERC puede progresar a la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), y con ello, aumentar los requerimientos de terapias sustitutivas como la diálisis y el trasplante renal (TR). La ERC suele asociarse con depleción de la masa magra corporal, desnutrición energético-nutricional (DEN), inflamación y resistencia a la insulina; y todo ello, a su vez, con una elevada morbilidad cardiovascular. La ERC, y los cambios que conlleva en la economía, activa diferentes mecanismos compensatorios mientras desregula otros, lo que termina por afectar a (casi) todos los órganos y sistemas corporales, lo cual contribuye de forma independiente a la mortalidad observada. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides podría ser uno de los más afectados. La azotemia, la acidosis metabólica, y la inflamación podrían desencadenar un estado de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. **Objetivos:** Evaluar el estado de la función tiroidea en el nefrópata crónico. **Locación del estudio:** Servicio de Nefrología, Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). **Diseño del estudio:** Transversal, descriptivo. **Serie de estudio:** Sesenta y cinco pacientes (Hombres: 50.8 %; Edad promedio: 54.5 ± 15.7 años; Edades ≥ 60 años: 43.1 %; Causa de la ERC: Glomerulopatías crónicas: 32.2 %; Hipertensión arterial: 29.2 %; Diabetes mellitus: 15.4 %; Enfermedad renal poliquística: 13.8 %; Tiempo de evolución de la ERC: 13.2 ± 11.0 años; Estadio de la ERC: IV: Prediálisis: 16.9 % vs. V: Diálisis: 83.1 %) atendidos entre los años 2015 – 2016. **Métodos:** Se determinaron las concentraciones séricas de la hormona estimuladora del tiroides (TSH), y las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4). **Resultados:** Los valores promedio de las hormonas ensayadas fueron como sigue: TSH: 3.7 ± 3.3 UI.mL<sup>-1</sup>; T3: 1.3 ± 1.2 nmol.L<sup>-1</sup>; y T4: 126.5 ± 56.5 nmol.L<sup>-1</sup>; respectivamente. Los estados alterados de las hormonas ensayadas se comportaron de la manera siguiente: TSH > 3.5 UI.mL<sup>-1</sup>: 35.4 %; T3 < 1.5 nmol.L<sup>-1</sup>: 60.0 % vs. T3 > 3.4 nmol.L<sup>-1</sup>: 7.2 %; y T4 < 50.0 nmol.L<sup>-1</sup>: 3.1 % vs. T4 > 150.0 nmol.L<sup>-1</sup>: 29.0 %; respectivamente. Los cuadros de disfunción tiroidea fueron como sigue: TSH aumentada: 21.5 %; T4 disminuida (independientemente de la TSH): 10.8 %; Hormonas tiroideas aumentadas (sin cambios en la TSH): 38.5 %; y T3 disminuida (como hallazgo único): 44.6 %. La plausibilidad de los datos impidió evaluar las asociaciones entre las características demográficas y clínicas de la serie de estudio y los cuadros de la disfunción tiroidea. **Conclusiones:** El aumento de las hormonas tiroideas (independientemente de los cambios en la TSH) y la disminución de la T3 (como hallazgo único)

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. <sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Ciencias de la Salud. Profesora Auxiliar. <sup>3</sup> Médico, Especialista de Primer Grado en Nefrología. Máster en Ciencias de la Aterosclerosis. Profesor Asistente.

Recibido: 4 de Enero del 2020. Aprobado: 5 de Marzo del 2010.

Miroslaba Dalas Guiber. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro #701 e/t Marqués González y Belascoaín. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: [miroslabadalas@infomed.sld.cu](mailto:miroslabadalas@infomed.sld.cu).

fueron los cuadros de disfunción tiroidea encontrados entre los nefrópatas crónicos. **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(1):159-173. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Enfermedad renal crónica / Diálisis / Tiroides.*

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa en el momento actual un problema global de salud pública cuando afecta a la mayoría de los países.<sup>1</sup> Por ello (y por otras razones además) la ERC se ha integrado dentro de la llamada “epidemia del Siglo XXI”.<sup>2</sup> La ERC puede progresar hacia la Insuficiencia Renal Crónica (IRC),<sup>3-4</sup> y cuando ello ocurre, los pacientes necesitarán de terapias sustitutivas de la función renal deteriorada (como la diálisis y el trasplante renal) para sobrevivir.<sup>4-5</sup> Hoy se comprueba que los costos de la atención de un número creciente de nefrópatas crónicos tiene un enorme impacto económico y social en el individuo, la familia, la comunidad y los servicios de salud.<sup>6</sup>

Los pacientes prevalentes en cualquier etapa de la ERC podrían sumar entre el 10 – 14 % de la población adulta. A nivel mundial, la ERC afecta a más de 50 millones de habitantes.<sup>7-8</sup> De ellos, más de dos millones reciben algún tipo de tratamiento de reemplazo renal (TRR).<sup>9-11</sup> Las TRR pueden, a su vez, resultar en nuevas complicaciones. En la América Latina, esa cifra oscilaría entre 63 y 1,026 enfermos por cada millón de habitantes,<sup>12-13</sup> reflejando así las disparidades económicas y sociales que existen entre los países de la región.

La ERC se establece ante todo paciente que presente durante al menos 3 meses seguidos una lesión renal (entendida ésta por la presencia de anomalías estructurales del riñón) que pueda potencialmente deteriorar la intensidad del filtrado glomerular (FG).<sup>14-15</sup> La ERC

también puede identificarse ante la presencia de albuminuria, alteraciones del sedimento urinario y el equilibrio hidroelectrolítico y/o varias afecciones secundarias al daño del sistema tubular.<sup>16-17</sup>

Alternativamente, la ERC se puede establecer del valor corriente del FG.<sup>18-19</sup> Un FG < 60 mL.minuto<sup>-1</sup> por cada 1.73 m<sup>2</sup> de la superficie corporal del enfermo (a los fines de estandarizar la función renal hasta la propia de un sujeto sano) puede servir por sí mismo para establecer la presencia de ERC, y con ello, echar a andar un proceso diagnóstico cuya última intención sea encontrar la causa de la afectación renal.

Los estudios epidemiológicos concluidos recientemente en Cuba han proyectado que cerca de 1 millón 800 mil personas se encuentran en algún estadio (de los 5 posibles) de la ERC,<sup>20-22</sup> lo que representaría la décima parte de la población cubana. De ellos, 210,360 ya han arribado a la etapa terminal de la ERC, y se encuentran en insuficiencia orgánica.<sup>23</sup>

También se ha observado en el país un crecimiento sostenido en la prevalencia de la ERC, desde 100 enfermos por millón de habitantes en el año 2000, hasta 225 en el 2009. Estos hallazgos significan un incremento anual del 10.7% en el número de nefrópatas crónicos. Las causas de este comportamiento epidemiológico pueden ser varias, desde la actuación y la influencia de los determinantes del estado de salud de la población cubana (y el papel que en ello juegan la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles) hasta un pesquisar más activo dentro de las poblaciones en riesgo.<sup>23-24</sup>

La ERC se encuentra hoy entre las 15 primeras causas de muerte en Cuba.<sup>25</sup> En el año 2004, la ERC fue la causa de 503 muertes en Cuba. A la vuelta de la década siguiente, las enfermedades renales todavía se encuentran entre las principales causas de muertes. Al cierre del 2012, la ERC fue la causa de 643 muertes (para una tasa de 5.7 por cada mil habitantes). Sin embargo, en el 2015, las defunciones adjudicadas a la ERC fueron 780; y 937 en el 2016.

La evolución de la ERC también ha resultado en el aumento del número de enfermos en diálisis. Hoy en Cuba 3,360 enfermos necesitan actualmente algún tipo de TRR para sobrevivir.<sup>26</sup> El 96.0 % de los nefrópatas crónicos en el estadio final de la IRC se atiende mediante hemodiálisis (HD) iterada en las distintas instituciones del país. Se ha de señalar que la mortalidad *por-todas-las-causas* (léase también bruta) asociada a la diálisis ha disminuido en Cuba desde un 42 % en 2001 hasta el 23 % en 2011. La disminución de la mortalidad asociada a la diálisis ha traído consigo un aumento del número de enfermos incluidos en los programas de TRR.

Internacionalmente, la Diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) explican entre el 50 – 60 % (e incluso más en algunos países) de los pacientes que ingresan en programas de TRR, y son responsables de cerca del 30 % de los 1.1 millones de millones de dólares previstos para los costos de la diálisis crónica en el mundo durante esta década.<sup>27-28</sup>

El envejecimiento poblacional se inserta como otro de los factores de riesgo más importantes de la ERC.<sup>29</sup> La población anciana, que a nivel global era de 200 millones en los 1950s, ascenderá hasta los 1,200 para el año 2025, pero alcanzará en 2050 los casi 2,000 millones. Una masa mayor de sujetos envejecidos significaría entonces un mayor número de personas que desarrollen una ERC solo por el envejecimiento del riñón, y con ello,

presiones adicionales sobre los programas locales de TRR.<sup>30</sup>

El envejecimiento poblacional, y mientras se permanece en el programa TRR, las características del régimen dialítico, y una mayor carga de morbilidad, actúan de conjunto sobre el estado nutricional del nefrópata crónico.<sup>31-32</sup> La depleción de la masa magra corporal y la desnutrición energético-nutricional (DEN), la inflamación y la resistencia a la insulina, se relacionan de forma importante con la mortalidad cardiovascular. Por otro lado, las restricciones dietéticas que se prescriben al paciente urémico a los fines de limitar la ingestión de potasio, fósforo y/o sodio (entre otros nutrientes) pueden conducir a estados carenciales de otros nutrientes esenciales, máxime si el enfermo no recibe asesoría dietético-alimentaria especializada. Estas carencias nutricionales pueden afectar significativamente la capacidad inmune, antioxidante y antiinflamatoria de la economía, por un lado; y el metabolismo óseo mineral, por el otro.

Los cambios fisiopatológicos que la ERC desencadena sobre la economía conlleva a la activación de mecanismos compensatorios, pero también desregula otros.<sup>33-34</sup> Es por ello que el impacto de la ERC alcanza a todos los órganos y sistemas, pero sobre todo, los sistemas hematopoyético, inmune y endocrino, el músculo esquelético, el tejido adiposo, y el aparato gastrointestinal. La ERC (y los cambios fisiopatológicos mencionados) afectarán la adaptación del sujeto a la activación de la cascada inflamatoria, y la capacidad de responder integralmente a este fenómeno, y colocará al enfermo en riesgo de complicaciones (la muerte incluida).<sup>35</sup>

La ERC afecta el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas y el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.<sup>36-37</sup> El síndrome de la T3 baja es el hallazgo más común entre las disfunciones tiroideas observadas en los nefrópatas crónicos.<sup>38-39</sup> Los valores séricos

disminuidos de T3 en la ERC pueden ser debido a la disminución de la conversión periférica de T4 en T3, sobre todo por la pérdida de la desyodación renal (por propia disfunción del parénquima orgánico), y el aclaramiento disminuido de las citoquinas proinflamatorias que (como el TNF- $\alpha$  y la IL-1) inhiben la expresión de la desyodasa responsable de la conversión periférica de la T4 en T3. La disminución de la fracción libre de la T3 es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes sujetos a HD. Igualmente, los valores séricos disminuidos de T3 se pueden trasladar a la pérdida del trasplante hecho.

Los niveles séricos bajos de T3 observados en la ERC no incrementan la TSH.<sup>40</sup> Se ha sugerido que, en la uremia, la sensibilidad hacia la TSH está incrementada, lo que explicaría la regulación *hacia-abajo* del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, y por ende, niveles circulantes más bajos de las hormonas tiroideas, lo que, a su vez, afectaría los mecanismos naturales de retroalimentación.

Si bien en algunos pacientes la TSH suele comportarse de forma normal, la ERC afecta el patrón circadiano de secreción de la TSH.<sup>41-43</sup> También se han descrito casos de hipotiroidismo subclínico entre los nefrópatas crónicos. El hipotiroidismo subclínico se define como la elevación de las concentraciones séricas de TSH concurrente con valores normales de la fracción libre de T4. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico se incrementa consistentemente con la disminución del FG. Cerca de la cuarta parte de los nefrópatas crónicos en el estadio IV de la enfermedad pueden tener un hipotiroidismo subclínico primario. La frecuencia del hipotiroidismo subclínico primario se incrementa desde un 7.0 % hasta un 17.9 % cuando el FG cae desde 90 a 60 mL.minuto<sup>-1</sup>.

El impacto de la ERC, y por extensión las TRR, sobre la integridad y la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-

tiroides, han motivado entonces la conducción de la presente investigación que ha tenido como objetivo primario describir los estados alterados (si se presentan) de la función tiroidea entre los nefrópatas crónicos atendidos en la institución de pertenencia de las autoras.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Locación del estudio:** Servicio de Nefrología, Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

**Diseño del estudio:** Transversal, descriptivo.

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para ser incluidos en la presente investigación los pacientes diagnosticados con ERC en el Servicio hospitalario de Nefrología entre los años 2015 – 2016. También fueron elegibles los pacientes tratados en el Programa hospitalario de HD en igual período de tiempo. Los pacientes fueron finalmente admitidos en la serie de estudio si consintieron en ello mediante la firma del correspondiente acto, y si se completaron los procedimientos experimentales previstos en el diseño de la presente investigación.

En virtud de lo anterior, se excluyeron de la serie de estudio a aquellos enfermos que no consintieron en participar, los que no acudieron a las citas programadas para la realización de las pruebas bioquímicas, o en los que no se completaron los procedimientos experimentales (por abandono o fallecimiento).

De cada uno de los pacientes participantes se obtuvieron el sexo (Masculino | Femenino), la edad (como años de vida), la causa de la pérdida de la función renal, el tiempo de evolución de la ERC (como los años transcurridos entre los momentos de la encuesta y el diagnóstico), y el estadio de la ERC (IV: Prediálisis vs. V: Diálisis). Adicionalmente, se obtuvo el tiempo de permanencia del paciente en el programa hospitalario de HD (como los años

transcurridos entre los momentos de la encuesta y el inicio de la HD).

**Determinación de las hormonas tiroideas:** De cada uno de los pacientes participantes en el estudio se obtuvo una muestra de sangre venosa en ayunas por punción antecubital. Las muestras de sangre venosa se dejaron en reposo a temperatura ambiente hasta la decantación y la obtención del suero. A continuación, las muestras de sangre se centrifugaron, y el suero resultante fue recuperado y congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta la determinación de las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas se ensayaron mediante métodos inmunoradiométricos (RIE) según los protocolos operacionales implementados en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Los intervalos de referencia para los valores séricos de las hormonas tiroideas son como sigue: *T3*: Triiodotironina:  $1.5 - 3.4 \text{ nmol.L}^{-1}$ ; *T4*: Tetra-iodotironina:  $50.0 - 150.0 \text{ nmol.L}^{-1}$ ; y *TSH*:  $0.3 - 3.5 \text{ UI.mL}^{-1}$ ; 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:<sup>44</sup> *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; y *Cuadro 4*: Disminución única de la T3; respectivamente.

**Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Los datos demográficos, clínicos y hormonales de los nefrópatas crónicos estudiados se anotaron en los formularios provistos por el diseño experimental de la investigación; y se ingresaron en un contenedor digital construido sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Redmon, Virginia, Estados Unidos). Los datos fueron reducidos hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas

y porcentajes), según el tipo de la variable.

Los valores de las hormonas tiroideas encontrados en las muestras de suero de los pacientes estudiados se integraron dentro de los distintos cuadros de disfunción tiroidea. La distribución de los pacientes según los cuadros de disfunción tiroidea se ajustó ulteriormente según las características demográficas y clínicas de los mismos.

**Consideraciones éticas:** En todo momento los pacientes que participaron en el estudio fueron tratados de acuerdo con las normas éticas promulgadas en el sistema cubano de salud pública, en congruencia con la Declaración de Helsinki sobre los Derechos Humanos.<sup>45</sup> Por este propósito, los pacientes fueron informados de los objetivos del presente estudio, y de la importancia del mismo, cuando se les solicitó que participaran en él. Se le aseguró a cada paciente el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento sin menoscabo de la asistencia médica que le correspondía por su dignidad y condición. Los pacientes fueron incluidos en la serie de estudio después que manifestaron su acuerdo en participar, y firmaron el correspondiente acto de consentimiento informado. Los datos colectados de los pacientes fueron agregados en los resultados de la presente investigación, y tratados en forma anónima y confidencial.

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la presente serie de estudio. Se incluyeron 65 nefrópatas crónicos que se distribuyeron según el estadio de la enfermedad de la manera siguiente: *Estadio IV: Predialítico*: 16.9 % vs. *Estadio V: Dialítico*: 83.1 %. Prevalcieron los hombres sobre las mujeres, como también ha ocurrido en varios estudios completados en Cuba sobre la demografía de los programas nacionales de TRR.<sup>47-48</sup>

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los nefrópatas estudiados en la presente investigación. Se presentan el número [y entre corchetes] el porcentaje de nefrópatas incluidos en cada estrato de la correspondiente categoría. En instancias selectas se muestran la media  $\pm$  desviación estándar de la característica. Para más detalles: Consulte el texto del presente estudio.

Estadio	Estadio IV	Estadio V	Todos
	Prediálisis	Diálisis	
Tamaño	11 [16.9]	54 [83.1]	65 [100.0]
<b>Sexo</b>			
• Masculino	8 [23.5]	26 [76.5]	34 [52.3]
• Femenino	3 [ 9.7]	28 [91.3]	31 [47.7]
<b>Color de la piel</b>			
• Blanca	8 [26.7]	22 [73.3]	30 [46.1]
• No blanca	3 [ 8.6]	32 [91.4]	35 [53.9]
<b>Edad, años</b>	54.1 $\pm$ 14.9	54.6 $\pm$ 16.0	54.5 $\pm$ 15.7
<b>Edad</b>			
• < 60 años	7 [18.9]	30 [81.1]	37 [56.9]
• $\geq$ 60 años	4 [14.3]	24 [85.7]	28 [43.1]
<b>Tiempo de evolución</b>	16.2 $\pm$ 10.9	12.9 $\pm$ 11.0	13.2 $\pm$ 11.0
<b>Causa de la ERC</b>			
• HTA	7 [36.8]	12 [ 63.2]	19 [ 29.2]
• DM	0 [ 0.0]	10 [100.0]	10 [100.0]
• Glomerulopatías crónicas	3 [14.3]	18 [ 85.7]	21 [ 32.3]
• Enfermedad renal poliquística	1 [11.1]	8 [ 88.9]	9 [ 13.8]
• Otras	0 [ 0.0]	6 [100.0]	6 [ 9.2]

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 65.

En la literatura revisada siempre se reporta una mayor proporción de hombres en los programas de hemodiálisis.<sup>49</sup> En un estudio multinacional conducido en América Latina sobre la extensión de la anemia en los programas locales de TRR,<sup>50</sup> los hombres representaron el 58 % del tamaño de la serie de estudio. Este hallazgo es congruente con otro reportado en Angola.<sup>51</sup> Sin embargo, un estudio realizado en España reportó una presencia de los hombres del 75 %.<sup>52</sup>

Los pacientes de piel blanca solo representaron el 46.1 % de la serie de estudio. Un trabajo epidemiológico terminado recientemente en la provincia cubana de Las Tunas reportó que predominaron las mujeres y los sujetos de piel blanca entre los nefrópatas de reciente

diagnóstico.<sup>53</sup> El color de la piel del enfermo ha sido tenido como un factor de riesgo no modificable por cuanto pudiera expresar otras dependencias como el origen étnico.<sup>54</sup> No obstante, el color de la piel pudiera ser el reflejo de la posición socioeconómica del enfermo, y el acceso que tiene a la atención médica y los esquemas de TRR.<sup>55-56</sup>

La edad promedio de los nefrópatas estudiados fue de 54.5  $\pm$  15.7 años. El 43.1 % de los enfermos tenía 60 (y más) años de edad. En los últimos años se asiste a edades mayores de los pacientes admitidos en los programas de TRR.<sup>57</sup> Las referencias encontradas en la literatura en cuanto a la edad de los pacientes en tratamiento dialítico coinciden en que la elección de los tratamientos conservadores en la ERC

aumenta con la edad;<sup>58</sup> pero este incremento no está condicionado por el aumento de la comorbilidad, sino por una mayor prevalencia de los déficits funcionales, por un lado; y la negativa del enfermo a dializarse, por el otro.<sup>59</sup>

El tiempo promedio de evolución de la ERC fue de  $13.2 \pm 11.0$  años. En la evolución de la ERC pueden influir numerosos (y diferentes) factores, incluyendo la falla en la detección temprana de la enfermedad.<sup>60-61</sup>

pacientes en diálisis, la DM y la enfermedad renal poliquística se unieron a la HTA como las causas de pérdida de la función renal.

La nefropatía diabética se ha convertido en la causa más frecuente de ERC (y la IRC como fase final de la enfermedad) en el mundo.<sup>62</sup> En Chile la tercera parte de los pacientes en HD son diabéticos.<sup>63</sup> La HTA y la enfermedad renal poliquística son las otras causas de la ERC en Chile.<sup>63</sup> Por el contrario, en estudios cubanos previos la HTA es la principal causa

Tabla 2. Estado de las hormonas tiroideas determinadas en los nefrópatas crónicos estudiados. Se muestran la media  $\pm$  desviación estándar de la hormona correspondiente de acuerdo con el estadio de progresión de la enfermedad crónica. También se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de enfermos con valores alterados de la correspondiente hormona tiroidea. Para más detalles: Consulte el texto del presente estudio.

Estadio	Estadio IV	Estadio V	Todos
	Prediálisis	Diálisis	
Tamaño	11 [16.9]	54 [83.1]	65 [100.0]
T3, nmol.L <sup>-1</sup>	$1.1 \pm 1.0$	$1.4 \pm 1.3$	$1.3 \pm 1.2$
T3 > 3.4 nmol.L <sup>-1</sup>	0 [ 0.0]	5 [100.0]	5 [ 7.7]
T3 < 1.5 nmol.L <sup>-1</sup>	6 [15.4]	33 [ 84.6]	39 [60.0]
T4, nmol.L <sup>-1</sup>	$128.7 \pm 55.4$	$126.0 \pm 57.2$	$126.5 \pm 56.5$
T4 > 150 nmol.L <sup>-1</sup>	4 [20.0]	16 [ 80.0]	20 [30.8]
T4 < 50 nmol.L <sup>-1</sup>	0 [ 0.0]	2 [100.0]	2 [ 3.1]
TSH, UI.mL <sup>-1</sup>	$3.3 \pm 2.1$	$3.7 \pm 3.2$	$3.7 \pm 3.0$
TSH > 3.5 UI.mL <sup>-1</sup>	4 [17.4]	19 [ 82.6]	23 [35.4]
TSH < 0.3 UI.mL <sup>-1</sup>	0 [ 0.0]	1 [100.0]	1 [ 1.5]

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 65.

Las glomerulopatías crónicas, la DM y la HTA fueron las enfermedades prevalentes como la causa de la pérdida de la función renal en la presente serie de estudio. Se ha de notar que los subgrupos de tratamiento difirieron al menos numéricamente en las causas de la pérdida de la función renal. En los nefrópatas en prediálisis fueron la HTA y las glomerulopatías crónicas las que explicaron por completo el arribo del enfermo a la ERC. Por el contrario, entre los

de pérdida de la función renal.<sup>47-48</sup>

La Tabla 2 muestra el estado corriente de las hormonas tiroideas en los nefrópatas crónicos estudiados. Los valores promedio de las hormonas tiroideas determinadas fueron como sigue: T3:  $1.3 \pm 1.2$  nmol.L<sup>-1</sup>; T4:  $126.5 \pm 56.5$  nmol.L<sup>-1</sup>; y TSH:  $3.7 \pm 3.0$  UI.mL<sup>-1</sup>; respectivamente. Los valores promedio de la T4 se encontraban incluidos dentro de los intervalos de referencia biológica. Por el contrario, los valores

promedio de la T3 fueron (al menos numéricamente) inferiores a la cota inferior del intervalo de referencia (datos no mostrados). Por su parte, los valores promedio de la TSH fueron (numéricamente) mayores que la cota superior del intervalo de referencia (datos no mostrados). Los valores promedio de las hormonas tiroideas fueron independientes del estadio de la ERC (datos no mostrados).

el comportamiento de la hormona (datos no mostrados).

Finalmente, la Tabla 3 muestra las construcciones de casos hechas de acuerdo a la interpretación de las determinaciones tiroideas (en orden descendente): *T3 disminuida*: 44.6 %; *T3 y T4 aumentadas en presencia de TSH normal*: 38.5 %; *TSH aumentada*: 21.5 %; y *T4 disminuida en*

Tabla 3. Síndromes tiroideos encontrados en los nefrópatas estudiados. Se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de sujetos incluidos en cada síndrome. También se muestra la distribución de los síndromes tiroideos según el estadio de progresión de la ERC. Para más detalles: Consulte el texto del presente estudio.

Estadio	Estadio IV	Estadio V	Todos
	Prediálisis	Diálisis	
Tamaño	11 [16.9]	54 [83.1]	65 [100.0]
<b>Síndrome tiroideo</b>			
• TSH ↑	2 [18.2]	12 [22.2]	14 [21.5]
• T4 ↓ + TSH ↔ ↑	0 [ 0.0]	7 [13.0]	7 [10.8]
• T3 ↑ + T4 ↑ + TSH ↔	4 [36.4]	21 [38.9]	25 [38.5]
• T3 ↓	6 [54.6]	23 [42.6]	29 [44.6]

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 65.

El 60.0 % de los pacientes tenía valores disminuidos de la T3. Los enfermos en HD concentraron los valores disminuidos de la T3: *Estadio IV*: 15.4 % vs. *Estadio V*: 84.6 %. La plausibilidad de los datos impidió encontrar diferencias significativas entre las proporciones de sujetos con T3 disminuida de acuerdo con el estadio de la enfermedad crónica.

La tercera parte de los nefrópatas tenía valores aumentados de T4. De forma similar a lo señalado anteriormente, la frecuencia de valores alterados de la T4 fue similar de *estadio-a-estadio* de la enfermedad crónica (datos no mostrados). También la tercera parte de la serie de estudio mostró valores elevados de la TSH, sin que el estadio de progresión de la ERC y el TRR influyeran en

*presencia de una TSH normal (o aumentada)*: 10.8 %; respectivamente. La plausibilidad de los datos impidió explorar las dependencias entre el caso de disfunción tiroidea y el estadio de la ERC.

## DISCUSIÓN

Este trabajo ha presentado del status tiroideo de nefrópatas crónicos en los estadios avanzados de la enfermedad. En virtud de tal, es el primero de su tipo completado en el Servicio de Nefrología del hospital de pertenencia de las autoras. El síndrome de la T3 baja fue el cuadro tiroideo más frecuente en la serie de estudio, y afectó por igual a los enfermos en cualquiera de los

estadios de la ERC incluidos en la muestra examinada.

Los hallazgos encontrados son congruentes con los reportados en los textos publicados en la literatura internacional. En los nefrópatas crónicos sin antecedentes de enfermedad tiroidea se describe una elevada frecuencia de niveles séricos bajos de T3.<sup>39-40</sup> Las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas suelen asociarse a la duración e intensidad de la insuficiencia renal, el tipo de diálisis y el tiempo de permanencia en el programa de TRR.<sup>39-40</sup> Se estima que cerca de la cuarta parte de los nefrópatas crónicos en los estadios avanzados de la ERC pueden presentar niveles séricos disminuidos de la T3.<sup>39-40</sup> Otro estudio ha reportado que la mitad de los pacientes sujetos a diálisis muestran niveles séricos disminuidos de la T3 libre sin alteración concurrente de la TSH ni de la T4 libre.<sup>64</sup>

El síndrome de la T3 baja describe las alteraciones de la función tiroidea consistentes en la disminución de la fracción libre de T3 (T3L), acompañada de valores normales (o cuando más levemente disminuidos) de la fracción libre de la T4 (T4L) y la TSH.<sup>39-40</sup> El síndrome de la T3 baja también identifica al enfermo eutiroideo, razón por la cual también se le denomina como el síndrome del enfermo eutiroideo.<sup>44</sup> No obstante las denominaciones propuestas, lo cierto es que los niveles séricos disminuidos de la T3 pueden ser predictores independientes de la respuesta del paciente a la TRR, y por extensión de la mortalidad mientras son atendidos en el programa.

El riñón interviene en la excreción del yodo y el metabolismo de las hormonas tiroideas. En la ERC, además de las alteraciones anatomofuncionales descritas que ocurren en la glándula tiroidea, concurren otras situaciones como la acidosis metabólica, la inflamación, la resistencia aumentada a la insulina, la hipercatabolia y

la depleción de los tejidos magros, las cuales, por sí mismas, pueden modificar la función tiroidea.<sup>36-38,65</sup>

Varios eventos pueden explicar los niveles séricos bajos de T3 en la uremia crónica. La incorporación de yodo a las hormonas tiroideas suele estar reducida en la uremia.<sup>39-40</sup> Puede ocurrir la disminución de la conversión periférica de la T4 en T3. La inflamación disparada por la uremia y la acidosis metabólica puede provocar la disminución de la T3L.<sup>39-40,64</sup> Las características de la técnica dialítica administrada también pueden contribuir a la reducción de los niveles séricos de la T3 por pérdidas insensibles en el efluente, o el bloqueo después del uso de heparina como anticoagulante.

Por otra parte, en la misma ERC, la disminución de la excreción tiroidea de yodo produce un aumento de los valores plasmáticos del mineral, así como de su fracción inorgánica, lo que da origen al fenómeno de Wolff-Chaikoff.<sup>66</sup> En virtud de este proceso, la disponibilidad de yodo es superior a la requerida para la síntesis tiroidea de las hormonas específicas, por lo que se inhibe la formación de T4 y T3, lo que suele agravar aún más el metabolismo tiroideo.

La desnutrición también puede afectar las concentraciones séricas de T3. Los ingresos dietéticos disminuidos pueden promover la reducción de la conversión de T4 en T3 a fin de disminuir el gasto energético y paliar el catabolismo proteico.<sup>67</sup>

La concentración sérica de la triyodotironina inversa (rT3): el producto metabólicamente inactivo que resulta de la desyodación del anillo interno de T4, es normal en la uremia.<sup>68</sup> 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.<sup>68</sup> Este hallazgo diferencia al paciente urémico respecto del nefrópata crónica. En este último escenario, la conversión de T4 a T3

está igualmente reducida, mientras que la generación de rT3 desde la T4 está aumentada. Por la misma razón, con algunas técnicas inmunoenzimáticas se puede observar una disminución de la fracción libre de T4 (T4L) en casos de reducción de la T4 total (T4T). No obstante, el 5-10 % de los nefrópatas crónicos tienen niveles séricos disminuidos de T4L independientemente del método analítico de muestreo.<sup>69</sup> La concentración plasmática de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) se encuentra generalmente conservada, por lo que la disminución de la T4T (cuando existe) se podría atribuir a la presencia de inhibidores de la unión entre la T4 y la TBG.<sup>69</sup>

Con frecuencia, los niveles séricos de TSH son normales en la uremia.<sup>36-38</sup> Sin embargo, los estudios dinámicos del eje hipotálamo-hipófisis evidencian un bloqueo (o al menos la disminución) de la respuesta hipofisaria de la TSH a la administración exógena de TRH: un secretagogo hipofisario de la TSH.<sup>70</sup> En los nefrópatas sujetos a diálisis el test de estimulación de la TSH con la TRH pudiera ser normal. Puede existir también una alteración del ritmo circadiano de la TSH con una disminución del pico vespertino y de la amplitud de los pulsos secretores.<sup>71</sup> Así pues, la disminución de la función tiroidea que se observa en los pacientes sujetos a diálisis crónica podría ser un marcador de desnutrición-inflamación, o bien ser secundaria a la propia IRC, o a la técnica empleada de diálisis.

El hipotiroidismo subclínico y el síndrome del enfermo eutiroideo son suficientes para disminuir la absorción intestinal del hierro de origen dietético, así como la síntesis de las proteínas relacionadas con el metabolismo del mineral, todo lo cual contribuye a empeorar los estados deficitarios de hierro en la ERC, agravar la anemia ya presente, hacerla refractaria al tratamiento correctivo, e incrementar el riesgo de nuevas complicaciones.<sup>72-73</sup>

Contrario a lo esperado, se encontraron 25 nefrópatas (*Predialíticos*: 36.4 % vs. *Dialíticos*: 38.9 %) con valores elevados de las hormonas tiroideas sin disminución concurrente de la TSH. Se pudiera considerar que este hallazgo se debería a la disminución de la desyodación periférica de las hormonas tiroideas por la afectación del parénquima renal,<sup>69</sup> pues en condiciones fisiológicas normales, el riñón y el hígado son los dos órganos que aportan más T3 a la sangre, y por lo tanto, los que utilizan más T4 para producirla.

## CONCLUSIONES

En los nefrópatas crónicos que atraviesan diferentes estadios de la ERC el síndrome de la T3 disminuida fue el síndrome tiroideo más frecuente. Los valores disminuidos de la T3 cursaron con concentraciones plasmáticas normales de la TSH en la gran mayoría de los casos estudiados. También se encontraron nefrópatas con valores séricos aumentados de las hormonas tiroideas. Los cambios en el *status* tiroideo de los nefrópatas pudieran reflejar las complejas interacciones entre la inflamación, la resistencia a la insulina, la uremia, el tiempo de evolución de la ERC, y la influencia de la TRR empleada.

## CONTRIBUCIONES DE LAS AUTORAS

Iris de la Caridad Pérez Sobrino, Celia Alonso Rodríguez, y Miroslaba Dalas Guiber contribuyeron a partes iguales en el diseño de la investigación reseñada en este trabajo, la conducción de las tareas prescritas, el procesamiento de los datos, el análisis de los resultados, y la redacción del ensayo con las conclusiones.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado durante la redacción de este ensayo.

## SUMMARY

**Rationale:** Chronic Kidney Disease (CKD) has become a global health public problem affecting many countries, this reason motivating its inclusion within the so called “XXI Century epidemic”. CKD might progress to the End-Stage Chronic Kidney Insufficiency (ES-CKI), thus augmenting the requirements for replacements therapies such as dialysis and kidney transplant (KT). CKD usually associates with depletion of body lean mass, energy nutrient malnutrition (ENM), inflammation and insulin resistance; and all of this, in turn, with an increased cardiovascular morbimortality. CKD, and changes produced in the economy, activates several compensatory mechanisms while deregulating others, eventually affecting (almost) all the body organs and systems, hence independently contributing to the observed mortality. Hypothalamus-hypophysis-thyroid axis might be one among those affected. Azotemia, metabolic acidosis, and inflammation might unleash a state of resistance to the action of thyroid hormones. **Objective:** To assess the state of thyroid function in the ESKD patient. **Study location:** Service of Nephrology, “Hermanos Ameijeiras” Clinical-Surgical Hospital (Havana city, Cuba). **Study design:** Cross-sectional, descriptive. **Study serie:** Sixty-five patients (Males: 50.8 %; Average age: 54.5 ± 15.7 years; Ages ≥ 60 years: 43.1 %; Cause of ESKD: Chronic glomerulopathies: 32.2 %; Blood hypertension: 29.2 %; Diabetes mellitus: 15.4 %; Polycystic kidney disease: 13.8 %; CKD time of evolution: 13.2 ± 11.0 years; CKD stage: IV: Predialysis: 16.9 % vs. V: Dialysis: 83.1 %) assisted between the years 2015 – 2016. **Métodos:** Serum concentrations of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and thyroid hormones tri-iodothyronine (T3) and thyroxine (T4) were determined. **Results:** Average values

of the hormones assayed were as follows: TSH: 3.7 ± 3.3 UI.mL<sup>-1</sup>; T3: 1.3 ± 1.2 nmol.L<sup>-1</sup>; and T4: 126.5 ± 56.5 nmol.L<sup>-1</sup>; respectively. Altered states of thyroid hormones behaved as follow: TSH > 3.5 UI.mL<sup>-1</sup>: 35.4 %; T3 < 1.5 nmol.L<sup>-1</sup>: 60.0 % vs. T3 > 3.4 nmol.L<sup>-1</sup>: 7.2 %; and T4 < 50.0 nmol.L<sup>-1</sup>: 3.1 % vs. T4 > 150.0 nmol.L<sup>-1</sup>: 29.0 %; respectively. The cases of thyroid dysfunction were as follows: Augmented TSH: 21.5 %; Diminished T4 (independently from TSH): 10.8 %; Augmented thyroid hormones (without changes in TSH): 38.5 %; and diminished T3 (as sole finding): 44.6 %. Data paucity impeded the assessment of associations between demographic and clinical features of the study serie and the cases of thyroid dysfunction. **Conclusions:** Increase in thyroid hormones (independently from changes in TSH) and reduction of T3 (as sole finding) were the cases of thyroid dysfunction found among ESKD patients. **Pérez Sobrino IC, Alonso Rodríguez C, Dalas Guiber M.** On the state of thyroid function in chronic kidney disease. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(1):159-173. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Chronic kidney disease / Dialysis / Thyroid.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. The Lancet 2013;382(9887):158-69.
2. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications. Kidney Int 2005;68(Suppl): S7-S10.
3. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. The Lancet 2012;379(9811): 165-80.
4. Radhakrishnan J, Remuzzi G, Brück K, Wanner C, Stel VS; Venuthurupalli SK; et al. Taming the chronic kidney disease

- epidemic: A global view of surveillance efforts. *Kidney Int* 2014; 86:246-50.
5. Jha V, García García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B; *et al.* Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet* 2013;382 (9888):260-72.
  6. Li Zhang Q, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/117/>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2019.
  7. Sanyaolu A, Okorie C, Annan R, Turkey H, Akhtar N, Gray F, Nwaduwa IC. Epidemiology and management of chronic renal failure: A global public health problem. *Biostatistics Epidemiol Int J* 2018; 1(1):00005-0005. Disponible en: [https://www.academia.edu/download/55864143/CKD\\_publication.pdf](https://www.academia.edu/download/55864143/CKD_publication.pdf). Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2019.
  8. Nugent RA, Fathima SF, Feigl AB, Chyung D. The burden of chronic kidney disease on developing nations: A 21st century challenge in global health. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c269-c277.
  9. Flores HJC. Enfermedad renal crónica: epidemiología y factores de riesgo. *Rev Méd Clín Las Condes* 2010;21:502-7.
  10. Caskey FJ, Kramer A, Elliott RF, Stel VS, Covic A, Cusumano A; *et al.* Global variation in renal replacement therapy for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2604-10.
  11. van de Luijngaarden MW, Jager KJ, Stel VS, Kramer A, Cusumano A, Elliott RF; *et al.* Global differences in dialysis modality mix: The role of patient characteristics, macroeconomics and renal service indicators. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1264-75.
  12. Gonzalez-Bedat M, Rosa-Diez G, Pecoits-Filho R, Ferreiro A, García-García G, Cusumano A; *et al.* Burden of disease: Prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clin Nephrol* 2015;83(7 Suppl 1):3-6.
  13. Obrador GT, Rubilar X, Agazzi E, Estefan J. The challenge of providing renal replacement therapy in developing countries: The Latin American perspective. *Am J Kidney Dis* 2016;67: 499-506.
  14. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J; *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100.
  15. The National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266. Disponible en: <https://experts.umn.edu/en/publications/kdoqi-clinical-practice-guidelines-for-chronic-kidney-disease-eva>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2019.
  16. Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez Castelao A, Bover Sanjuan J. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease [English edition]. *Nefrología [Madrid: España]* 2011;31:331-45.
  17. Øvrehus MA, Zürbig P, Vikse BE, Hallan SI. Urinary proteomics in chronic kidney disease: Diagnosis and risk of progression beyond albuminuria. *Clin Proteomics* 2015;12(1):21-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12014-015-9092-7>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2019.
  18. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Eknoyan JGL. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part 1. Definition, disease stages,

- evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Phys* 2004;70:869-76.
19. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Eknayan JGL. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Phys* 2004;70:1091-7.
  20. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. Editorial Ciencias Médicas 2014. [citado 10 Nov 2016]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta\\_nacional\\_riesgo/indicep.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta_nacional_riesgo/indicep.htm). Fecha de última visita: 11 de Febrero del 2019.
  21. Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Martínez O, Bacallao J, Rodríguez N; *et al*. Albuminuria as a marker of kidney and cardio-cerebral vascular damage. Isle of Youth Study (ISYS), Cuba. *MEDICC Review* 2010;12(4):20-26. Disponible en: [http://mediccreview.medicc.org/articles/mr\\_166.pdf](http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_166.pdf). Fecha de última visita: 12 de Febrero del 2019.
  22. Rodríguez MB, Giralton AM, Brito ADE, Rodríguez OOL, Alejo DP, Orduñez P. Factores de riesgo para enfermedades crónicas en Cienfuegos, Cuba 2010. Resultados preliminares de CARMEN II. *Rev Finlay* 2017;7(1):162-5. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/503>. Fecha de última visita: 14 de Febrero del 2019.
  23. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Chipi Cabrera JA, Pérez-Oliva Díaz JF, Landrove Rodríguez O, Mármol Sónora A. Prevalence and incidence of chronic kidney disease in Cuba. *Clin Nephrol Suppl* 2020;93:68-71. Disponible en: <http://doi:10.5414/CNP92S111>. Fecha de última visita: 15 de Febrero del 2019.
  24. López MA, Valdés RH, Díaz JP, Rodríguez OL. Integration of chronic kidney disease prevention into noncommunicable diseases programs in Cuba. En: *Chronic Kidney Disease in disadvantaged populations*. Academic Press. New York: 2017. pp. 357-365. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128043110000340>. Fecha de última visita: 16 de Febrero del 2019.
  25. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de la Salud 2016. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. La Habana: 2017.
  26. Díaz JPO, Campa RP, Valdés RH, Almaguer M, Brisquet E. Terapia renal de reemplazo dialítica en Cuba: Tendencia durante los últimos 10 años. *Rev Habanera Ciencias Médicas* 2012;11(3):0-0. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=s1729-519x2012000300014&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=s1729-519x2012000300014&script=sci_arttext&tlng=en). Fecha de última visita: 16 de Febrero del 2019.
  27. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature Rev Nephrol* 2016;12:73-81.
  28. Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I, Nuti R. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Failure Rev* 2011;16:615-20.
  29. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Braz J Nephrol* 2014;36:1-5.
  30. Prakash S, O'Hare AM. Interaction of aging and chronic kidney disease. *Sem Nephrol* 2009;29:497-503.
  31. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G; *et al*. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney

- disease: A consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Renal Nutr* 2013;23:77-90.
32. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K; *et al.* Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: A consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-107.
  33. Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol* 2012(2012):691369-691369. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2012/691369.pdf>. Fecha de última visita: 16 de Febrero del 2019.
  34. Zanetti M, Barazzoni R, Guarnieri G. Inflammation and insulin resistance in uremia. *J Renal Nutr* 2008;18:70-5.
  35. Peev V, Nayer A, Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Op Lipidol* 2014;25:54-60.
  36. Mohamedali M, Maddika SR, Vyas A, Viswanathan I, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2014;2014: 520281. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/520281>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2019.
  37. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:204-13.
  38. Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977;60:522-34.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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;3:1296-300.
  42. Sanai T, Okamura K, Rikitake S, Fukuda M, Onozawa K, Sanematsu M; *et al.* The high prevalence of reversible subclinical hypothyroidism with elevated serum thyroglobulin levels in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2017;87:237-44.
  43. 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.
  44. Melillo CM, Suescun MO. Niveles de tirotrófina y hormonas tiroideas en el paciente renal crónico en hemodiálisis. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2010;47:5-17.
  45. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003;58:138-40.
  46. World Medical Association. Declaration of Helsinki on the ethical principles for medical research involving human subjects. *Eur J Emergency Med* 2001;8:221-3.
  47. Ordóñez Pérez V, Barranco Hernández E, Guerra Bustillo G, Barreto Penié J, Santana Porbén S, Anías Martínez A. Estado nutricional de los pacientes con

- insuficiencia renal crónica atendidos en el programa de Hemodiálisis del Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. *Nutrición Hospitalaria* [Madrid: España] 2007;22:677-94.
48. Dalas Guiber M, Fernández Uriarte Y, Castelo Villalón X, Sanz Guzmán DM. Estado nutricional y capacidad funcional del paciente nefrópata terminal en hemodialisis crónica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20:192-212.
49. Coronado CY, Lombo JC, Correa I, Quintero N. Características clínicas y demográficas de los pacientes incidentes en diálisis crónica y su relación con el ingreso programado a diálisis. *Acta Médica Colombiana* 2013;38:138-42.
50. Carlini R, Obrador G, Campistrús N, Andrade L, Chifflet L, Bregman R; *et al.* Primer Informe del Comité de Anemia en Pacientes en Hemodiálisis Crónica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). *Nefrología* [Madrid: España] 2014;34(1): 96-104. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>. Fecha de última visita: 23 de Septiembre del 2019.
51. Raola R, García G, García G, Rui-Veiga R. Enfermedad vascular global en contexto de la Enfermedad Renal Crónica. Resúmenes del XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* [Madrid: España] 2015;35(Supl 1):0-0. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>. Fecha de última visita: 23 de Septiembre del 2019.
52. Atiés M., Collado S., Pascual J, Cao H, Barbosa F. Factores de riesgo y complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis: Prevalencia, morbilidad y mortalidad. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2012;31(2):214-25.
53. Regueira SM, Díaz M, Jiménez GG, Cajape LG. Morbilidad oculta de la enfermedad renal crónica en un consultorio médico de la familia. *Rev Electrónica Dr Zoilo E. Marinello Vidaurreta* 2016;41(7):0-0. Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/778>. Fecha de última visita: 6 de Octubre del 2019.
54. Obrador GT, Schultheiss UT, Kretzler M, Langham RG, Nangaku M, Pecoits-Filho R; *et al.* Genetic and environmental risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017; 7:88-106.
55. Hossain MP, Goyder EC, Rigby JE, El Nahas M. CKD and poverty: A growing global challenge. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:166-74.
56. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:6-15.
57. Williams ME, Sandeep J, Catic A. Aging and ESRD demographics: Consequences for the practice of dialysis. *Sem Dial* 2012;25:617-22.
58. Çelik G, Oc B, Kara I, Yılmaz M, Yuceaktas A, Apiliogullari S. Comparison of nutritional parameters among adult and elderly hemodialysis patients. *Int J Med Sci* 2011;8:628-34.
59. García Estévez S, Vinagre Rea G, Arribas Cobo P. Influencia de factores epidemiológicos en la elección de la modalidad de tratamiento renal sustitutivo en la consulta de enfermería de enfermedad renal crónica avanzada. *Enfermería Nefrológica* 2012; 15:291-5.
60. Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Durmus A, Topal C. Effects of late referral to a nephrologist in patients with chronic renal failure. *Nephrology* 2005; 10:516-9.

61. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;41:310-8.
62. Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clin Diab Endocrinol* 2015;1:2-2. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40842-015-0001-9>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2019.
63. Sanhueza ME, Cotera A, Elgueta L, López G, Loncon P, Macan F; *et al.* Diabetes y hemodiálisis. Caracterización de una cohorte y seguimiento a cuatro años. *Rev Méd Chile* 2008;136:279-86.
64. Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Heras M, Tajada P, García L, Iglesias P; *et al.* ¿Pueden los niveles de t3l facilitar la detección de estados inflamatorios o de catabolismo y desnutrición en enfermos en diálisis? *Nefrología [Madrid: España]* 2009;29:304-10. Disponible en: <http://doi:10.3265/Nefrologia.2009.29.4.5162.en.full>. Fecha de última visita: 7 de Octubre del 2019.
65. Garrido Magaña E, Heyser Ortiz SE, Aguilar Kitsu A, Mendoza Guevara L, Ramirez Rivera A, Nishimura Meguro E; *et al.* Alteraciones de la función tiroidea en niños con insuficiencia renal crónica. *Nefrología [Madrid: España]* 2009;29:449-55.
66. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N; *et al.* Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinol* 1999;140:3404-10.
67. Koo HM, Kim CH, Doh FM, Lee MJ, Kim EJ, Han JH; *et al.* 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.
68. Dubczak I, Niemczyk L, Szamotulska K, Jasik M, Rymarz A, Bartoszewicz Z, Niemczyk S. The influence of hypothyroidism and substitution treatment on thyroid hormone conversion ratios and rT3 concentration in patients with end-stage renal failure. *Endokrynol Polsk* 2019;70:165-71. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/59844](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/59844). Fecha de última visita: 18 de Octubre del 2019.
69. Xu G, Yan W, Li J. An update for the controversies and hypotheses of regulating nonthyroidal illness syndrome in chronic kidney diseases. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:837-43.
70. Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett DM, Dossetor JB, Grace M, Bettcher K. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. *Can Med Assoc J* 1973;109:282-6.
71. Wheatley T, Clark PM, Clark JD, Holder R, Raggatt PR, Evans DB. Abnormalities of thyrotrophin (TSH) evening rise and pulsatile release in haemodialysis patients: Evidence for hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure. *Clin Endocrinol* 1989;31:39-50.
72. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, Olbina G, Wolf M, Westerman M, Gutiérrez OM. Heparin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011;76:90-8.
73. Jusufovic S, Hodzic E, Halilcevic A. Role of renal anemia in the functional, morphological and autoimmune thyroid disorders in patients on chronic hemodialysis. *Medicinski Arhiv* 2011;65:228-32.