

# Estudio de la función tiroidea en pacientes con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis y tras el trasplante renal \*

M. A. FRUTOS \*\*, V. HERREROS \*\*\*, S. CASADO \*\*\*\*, R. PECES \*\*\*\*,  
J. A. SANCHEZ-MARTIN \*\*\*\*\* y L. HERNANDO \*\*\*\*\*.

\*\* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Carlos Haya. Málaga.

\*\*\* Cátedra de Patología y Clínica Médica. Universidad de Málaga.

\*\*\*\* Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

\*\*\*\*\* Servicio de Nefrología y Medicina Nuclear. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

## RESUMEN

Se estudió la función tiroidea en 24 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) antes del tratamiento con hemodiálisis (HD), grupo pre-HD; en 47 pacientes tratados regularmente con HD, grupo HD, y en 30 con un trasplante renal funcional, grupo TR. Los resultados se compararon a los obtenidos en un grupo control, grupo C.

Las concentraciones de triyodotironina ( $T_3$ , ng/dl.) fueron muy bajas en los grupos pre-HD y HD y elevadas en el grupo TR ( $206,8 \pm 71,8$ ) respecto a C ( $164 \pm 29,3$ ). Para la tiroxina ( $T_4$ ,  $\mu\text{g/dl.}$ ) los grupos con IRC también mostraron valores descendidos, siendo normales en los trasplantados. La prueba de estímulo TRH-TSH mostró respuestas sensiblemente inferiores para los tres grupos en relación con las obtenidas en C. Las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina (TBG, U/100 ml.) fueron normales en los pacientes con IRC y significativamente elevadas en el grupo TR ( $114,2 \pm 9,6$ ) respecto a C ( $106,6 \pm 7,8$ ). En cuanto a reverse-triyodotironina ( $rT_3$ , ng/dl.) las concentraciones resultaron elevadas en los grupos pre-HD y HD. La incidencia de bocio fue escasa y ningún paciente pudo ser calificado de hipotiroideo en base a la clínica y resultados hormonales. Se encontró correlación inversa entre función renal residual y valores de  $T_3$  y también al comparar concentraciones de  $T_4$  y  $rT_3$ . Para los hemodializados se halló correlación negativa entre tiempo en diálisis y concentraciones de  $T_4$ .

Concluimos que los pacientes con IRC presentan concentraciones de  $T_3$  y  $T_4$  muy descendidas, con alteraciones de eje hipotálamo-hipófisis y en la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ . Las concentraciones de  $rT_3$  elevadas y la clínica se expresan en contra de hipotiroidismo. El trasplante renal es capaz de normalizar la mayoría de los parámetros de función tiroidea, quedando invariable la alteración del eje hipotálamo-hipófisis. Además el grupo TR presentó valores de TBG y  $T_3$  elevados, hallazgo no comunicado previamente.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Hormonas tiroideas. Trasplante renal. Bocio. Hipotiroidismo.

## THYROID FUNCTION IN PATIENTS IN CHRONIC RENAL FAILURE, IN HEMODIALYSIS AND AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

## SUMMARY

The aim of this study was to determine thyroid function in 24 patients with chronic renal failure (CRF) before the institution of maintenance hemodialysis (HD), Group pre-HD; in 47 undergoing regular HD treatment, Group HD; and in 30 renal transplant patients, Group TR. The results were compared to those of Group control, C.

Correspondencia: Miguel Angel de Frutos Sanz  
Servicio de Nefrología.  
Ciudad Sanitaria Carlos Haya.  
Málaga.

Recibido: 7-IX-1982 y en versión definitiva: 7-X-1982.  
Aceptado: 10-X-1982.

\* Aspectos parciales de este trabajo fueron aceptados y presentados en el Congreso EDTA (Estambul, 1978) y de la SEN (Tenerife, 1979).

Serum triiodothyronine concentrations ( $T_3$ , ng/dl.) were very low in groups pre-HD and HD ( $97.5 \pm 46.1$  and  $118.3 \pm 48.8$  respectively), elevated in TR group,  $206.8 \pm 71.8$ ; Group C:  $164 \pm 29.3$ . Serum thyroxine concentration ( $T_4$ ,  $\mu\text{g/dl.}$ ) was abnormal in patients with CRF, pre-HD  $7.9 \pm 2.2$ ; HD  $7.2 \pm 2.6$  and TR  $11.6 \pm 3.9$ ; C  $10.5 \pm 1.8$ . Thyroid stimulating hormone (TSH) response to thyrotropin releasing hormone (TRH) was abnormal in all groups. Thyroxine-binding globulin (TBG, U/100 ml) was normal in patients with CRF and higher in TR patients,  $114.2 \pm 9.6$ ; C,  $106 \pm 7.8$ . The concentration of reverse-triiodothyronine ( $rT_3$ , ng/dl) was elevated in groups pre-HD  $67.2 \pm 23.2$ ; and HD  $54.1 \pm 17.7$ ; TR group  $37.7 \pm 7.1$  showed values similar to C  $39.7 \pm 6.2$ . The incidence of goiter was minimal and no patients had clinical or hormonal results suggesting hypothyroidism.

Negative correlation was found between residual renal function and serum concentrations of  $T_3$ , and also when  $T_4$  and  $rT_3$  were compared. In group HD negative correlation was found between time in HD and  $T_4$  serum levels. Anephric patients in group HD showed hormonal values not different from those of the other HD patients. Some patients were studied under two different groups, showing important individual modifications in thyroid function.

From these data, we conclude that patients on CRF have important alterations in thyroid function, with decrease in serum concentration of  $T_3$  and  $T_4$ , subnormal pituitary TSH response to TRH and abnormal peripheral conversion to  $T_3$  from  $T_4$ . Clinical symptoms and serum concentration of  $rT_3$  are against hypothyroidism.

The renal transplant resulted in the normalization of most of parameters of thyroid function, except the hypothalamus-thyroid axis. Moreover, TR group presents increases in TBG and  $T_3$  concentration, data previously not reported.

**Key words:** Chronic renal failure. Hemodialysis. Thyroid hormone. Renal transplant. Goiter. Hypothyroidism.

## INTRODUCCION

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) muestran una gran variedad de trastornos endocrinos que a menudo evolucionan paralela y progresivamente al establecimiento de la insuficiencia renal y que terapéuticas sustitutivas como las diálisis no son siempre capaces de controlar totalmente<sup>1-14</sup>.

A pesar de que durante los últimos años varios grupos de trabajo<sup>15-23</sup> han estudiado algunas de las alteraciones tiroideas presentes en pacientes con IRC, los resultados, además de contradictorios en algunos aspectos, no suelen englobar series amplias de pacientes y a menudo no comprenden los diferentes métodos de tratamiento hoy vigentes, siendo muy pocos los que valoran las modificaciones habidas tras el trasplante renal<sup>18,24</sup>.

La presentación en pacientes afectados de IRC de algunos rasgos clínicos comunes a los presentes en sujetos con hipotiroidismo primario y la presencia de bocio en una proporción superior a la media de la población general<sup>25-28</sup> ha inducido a calificar a alguno de los sujetos urémicos como hipotiroideo por algunos autores<sup>22,28</sup>. Por ello, nos ha parecido justificado el intentar medir algunos parámetros de función tiroidea en pacientes con IRC antes y durante el tratamiento con hemodiálisis y tras un período estable de recuperación de la función renal merced a un trasplante. Con ello se pretende valorar si las modificaciones de la función tiroidea presentes en la IRC tienen alguna connotación o no, lo mismo que si precisarán de tratamientos sustitutivos o por el contra-

rio serían perjudiciales, y demostrar, en suma, si estas alteraciones endocrinas en los urémicos son adaptaciones beneficiosas, nocivas o indiferentes.

## MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 115 sujetos divididos en cuatro grandes grupos:

1. **Grupo pre-HD:** Constituido por 24 enfermos con IRC secundaria a diferentes etiologías y con edades comprendidas entre 21 y 60 años, media 40,1, y definidos por presentar descenso de la función renal medido por el aclaramiento de creatinina endógena y con valores inferiores a 10 ml/min. Ninguno recibía o había estado previamente en tratamiento con diálisis. Todos se mantenían con una dieta detallada de restricción proteica, que aportaba, 0,5 g/kg. peso/día de proteínas de alto valor biológico. El aporte calórico recomendado estaba alrededor de 2.500 calorías día. Como medicación tomaban hidróxido de aluminio para controlar el fósforo sérico, preparados vitamínicos, suplementos de hierro y diuréticos. Un pequeño porcentaje (15 %) recibían hipotensores según necesidades individuales. Se descartaron todos los que tomaban anabolizantes, esteroides y barbitúricos. Las muestras para análisis se obtuvieron por la mañana, entre las 8 y 9 horas, tras una noche de ayuno.

2. **Grupo HD:** Formado por 47 pacientes con IRC y en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis por más de 6 meses, de edades comprendidas entre 18 y 58 años, media 37,8. Las hemodiálisis se realizaban en hospital, unidad satélite o en domicilio durante 12-15 horas semana, distribuidas en 3 días. Los dializadores utilizados fueron del tipo bobina, con superficies filtran-tes entre 1 y 1,5 m<sup>2</sup>. El tiempo de tratamiento con hemodiálisis previo a las determinaciones hormonales oscilaba entre 6 y 66 meses, media 20,7. Todos recibían dieta que proporcionaba un g. de proteínas kg. y día y aporte calórico recomendado alrededor de 2.500 calorías. Restricción de líquidos según diuresis re-

sidual y como medicación hidróxido de aluminio, vitaminas y hierro. Un 30 % tomaban regularmente preparados con calcio y metabolitos de la vitamina D (25-OH D<sub>3</sub> y 1,25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>). Si la restricción de sal y la ultrafiltración no lograban controlar la tensión arterial se añadían hipotensores (menos del 10 %). Ninguno tomaba preparados hormonales o barbitúricos.

Las muestras para análisis se tomaron en ayunas entre las 8 y 9 a.m. e inmediatamente antes de la sesión de HD, con lo que como mínimo habían transcurrido 48 horas tras la última sesión dialítica.

**3. Grupo TR:** Constituido por 30 pacientes que se mantenían con un trasplante renal funcionando por más de 6 meses. Catorce de ellos procedían de donante vivo emparentado y 16 de cadáver. Las edades estaban comprendidas entre 18 y 53 años, media 36,7, con un tiempo de tratamiento con hemodiálisis previo al trasplante entre 0 y 60 meses, media 14,4. Los pacientes de este grupo no recibían dieta especial y como medicación todos tomaban azatioprina 2 mg/kg/día y prednisona 0,3 mg/kg. días alternos en desayuno. Un pequeño grupo de pacientes tomaban metabolitos vitamina D. La función renal del injerto estaba comprendida entre 25 y 100 ml/min. Les muestras para análisis se tomaron entre las 8 y 9 horas, 48 horas tras la toma de prednisona.

**4. Grupo control (C):** Formado por 14 personas voluntarias elegidos entre los miembros del servicio y familiares de los pacientes, con edades comprendidas entre 26 y 47 años. Ninguno recibía medicación y aparentemente gozaban de buena salud.

Todas las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente, repartiéndose el suero en alícuotas que se congelaron a - 20° C hasta el momento del análisis. Para valorar la respuesta secretora endógena de tirotrófina tras estímulo con TRH se administraron en ayunas 200 microgramos de TRH sintética, facilitada amablemente por la casa PEVYA y correspondiente a un mismo lote.

Para todos los pacientes y controles se dispuso de una información sobre los propósitos del estudio con el fin de obtener su consentimiento.

**Tests de función tiroidea practicados:** Se midieron por radioinmunoensayo (RIA) tiroxina (T<sub>4</sub>)<sup>29</sup>, triyodotironina (T<sub>3</sub>)<sup>30</sup>, tirotrófina (RSH)<sup>31,32</sup>, capacidad de transporte proteico de TBG<sup>33,34</sup> y reverse triyodotironina (rT<sub>3</sub>)<sup>35</sup>, todos mediante kits comerciales proporcionados por The Radiochemical Centre (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y TBG), Abbott (TSH) y Dianabot (rT<sub>3</sub>).

Respecto a las determinaciones bioquímicas urea y creatinina en sangre, se cuantificaron por métodos automáticos. La proteinuria en orina de 24 horas se midió por el método del sulfosalicílico; colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina fueron determinados mediante procedimientos automáticos.

**Estadística:** Los valores quedan expresados como media ± desviación estándar. Se utilizó el t-test de Student para comparar los resultados entre dos grupos con programa para poblaciones emparejadas o no. Se establecieron correlaciones entre di-

ferentes parámetros de cada grupo, estimando su significación estadística de acuerdo a las tablas científicas.

**RESULTADOS**

Los pacientes integrados en el grupo pre-HD fueron los que presentaron las alteraciones más notables en los parámetros de función tiroidea analizados; cabe destacar las concentraciones de triyodotironina (T<sub>3</sub>) (Fig. 1) (97,5 ± 46,1 ng/dl.) casi dos desviaciones estándar por debajo de las presentes en el grupo control (164 ± 29,3 ng/dl.; p < 0,001), valores medios que se elevaron al considerar los pacientes del grupo HD (118,3 ± 48,8 ng/dl.; p <

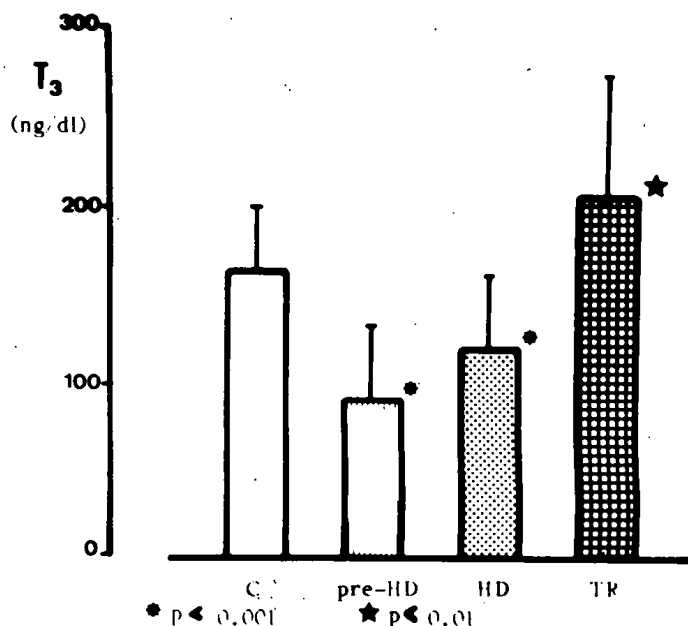


Fig. 1.—Concentraciones plasmáticas basales de triyodotironina (T<sub>3</sub>) en cada uno de los grupos de estudio, con la significación estadística respecto al grupo C (control). Pre-HD = prehemodiálisis; HD = hemodiálisis; TR = trasplantados.

0,001), y que incluso superaron significativamente a los controles cuando se valoró el grupo de trasplantados (TR) (206,8 ± 71,8 ng/dl.; p < 0,01). Para la tiroxina (T<sub>4</sub>) las concentraciones fueron bajas en los pacientes con insuficiencia renal, grupo pre-HD (7,9 ± 2,2 µg/dl.; p < 0,001), grupo HD (7,2 ± 2,6 µg/dl.) respecto a C (10,5 ± 1,8; p < 0,001) y se normalizaron en el grupo TR (11,6 ± 3,9 µg/dl.) (tabla I).

TABLA I

**CONCENTRACIONES DE T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y TSH EN TODOS LOS GRUPOS**

Grupo	T <sub>3</sub> (ng/dl.)	T <sub>4</sub> (µg/dl.)	TSH (µU/ml.)	T <sub>4</sub> /T <sub>3</sub>
C	164,0 ± 29,3 (14)	10,5 ± 1,8 (14)	2,7 ± 1,1 (14)	65,0 ± 10,9 (14)
Pre-HD	97,5 ± 46,1 ** (24)	7,9 ± 2,2 ** (24)	4,5 ± 2,2 * (24)	90,1 ± 36,3 * (24)
HD	118,3 ± 48,8 ** (47)	7,2 ± 2,6 ** (47)	3,6 ± 1,9 * (47)	69,7 ± 29,6 (47)
TR	206,8 ± 71,8 * (30)	11,6 ± 3,9 (30)	2,3 ± 1,4 (30)	56,5 ± 19,4 (30)

\* p < 0,01; \*\* p < 0,001 (significación respecto a C).

Valores expresados como media ± desviación estándar. Entre paréntesis, número de muestras.

Las concentraciones basales de tirotrifina (TSH) y la prueba de estímulo con 200 µg. de TRH sintética quedan reflejadas en la figura 2; los valores basales se encontraron algo elevados en los grupos pre-HD y HD respecto a los controles y normales en el TR. La respuesta TRH-TSH resultó anómala en los tres grupos de pacientes con un pico máximo retrasado e inferior a los del control. Los resultados de las concentraciones de TBG y rT<sub>3</sub> se muestran en la tabla II; para TBG no se encontraron diferencias significativas en grupos pre-HD y HD, en cambio

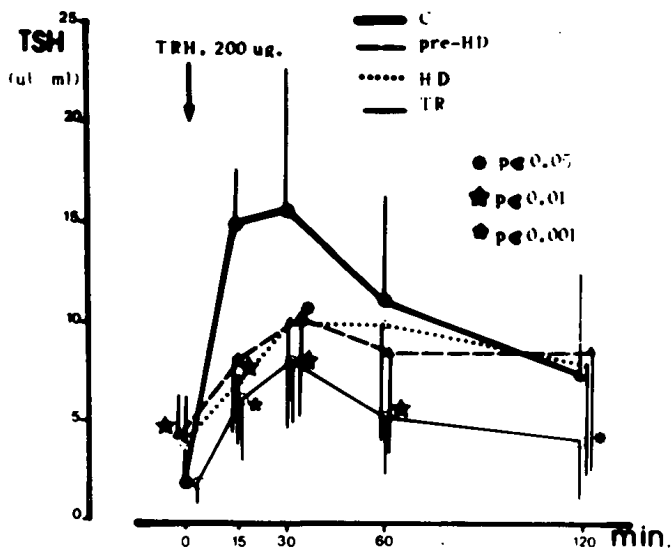


Fig. 2.—Concentraciones de tirotrifina plasmática (TSH) basales y tras la administración intravenosa de 200 µg. del factor liberador de tirotrifina (TRH). Los símbolos muestran la significación estadística respecto al grupo C (control). Pre-DH = prehemodiálisis; HD = hemodiálisis; TR = trasplantados.

el grupo TR (114,2 ± 9,6 U/100 ml.) superó significativamente (p < 0,05) al C (106,6 ± 7,8 U/100 ml.). Las concentraciones de reverse-T<sub>3</sub> se hallaron elevadas en los grupos con insuficiencia renal, pre-HD (67,26 ± 23,2 ng/dl.; p < 0,01) y HD (54,12 ± 17,7 ng/dl.; p < 0,001) respecto a C (39,75 ± 6,22 ng/dl.) y normales en TR.

Las concentraciones de triglicéridos, colesterol, proteínas totales y albúmina quedan reflejadas en la tabla III.

TABLA II

COMPARACION INTERGRUPOS CONCENTRACIONES TBG y rT<sub>3</sub>

Grupo	TBG (U/100 ml.)	Reverse-T <sub>3</sub> (ng/dl.)
C .....	106,64 ± 7,85 (14)	39,75 ± 6,22 (14)
Pre-HD .....	104,8 ± 10,6 (13)	67,26 ± 23,2 ** (13)
HD .....	111,5 ± 5,68 (16)	54,12 ± 17,7 *** (16)
TR .....	114,2 ± 9,62 * (20)	37,7 ± 7,18 (20)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 (significación respecto a C). Valores expresados como media ± desviación estándar. Entre paréntesis, número de muestras.

Clínicamente ninguno de los pacientes integrados en los grupos pre-HD y HD presentó signos clínicos de hipotiroidismo, destacando la presencia de bocio en un paciente del grupo pre-HD (4,1 %) y en 3 del grupo HD (6 %), sin que las concentraciones hormonales de estos pacientes analizadas por separado mostraran diferencias apreciables.

Al realizar correlaciones entre diferentes parámetros, en el grupo pre-HD se halló correlación positiva entre Cr. sérica y T<sub>3</sub> (r = 0,43; p < 0,05), entre T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> (r = 0,44; p < 0,05) y entre T<sub>4</sub> y rT<sub>3</sub> (r = 0,89; p < 0,001). Cinco pacientes pudieron estudiarse linealmente durante la etapa pre-HD y tras al menos 6 meses de tratamiento con HD, mostrando las variaciones de los parámetros hormonales en la tabla IV.

Cuatro pacientes estaban anéfricos dentro del grupo HD, sin que presentaran diferencias notables en las concentraciones de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. Al valorar las correlaciones entre diferentes resultados del grupo HD se halló r = 0,29 (p < 0,05) entre edad y T<sub>4</sub>; las concentraciones de T<sub>4</sub> y el tiempo de tratamiento con diálisis mostraron r = 0,32 (p < 0,05); también entre T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> (r = 0,42; p < 0,001). Las concentraciones de rT<sub>3</sub> mostraron correlaciones muy significativas al compararlas con las concentraciones de T<sub>3</sub> (r = 0,63; p < 0,01), y con T<sub>4</sub> (r = 0,93; p < 0,001).

TABLA III

CONCENTRACIONES DE COLESTEROL, TRIGLICERIDOS, PROTEINAS TOTALES Y ALBUMINA

Grupo	Triglicéridos (mg/dl.)	Colesterol (mg/dl.)	Proteínas totales (g/dl.)	Albúmina (g/dl.)
C .....	101,21 ± 22,3 (14)	190,07 ± 33,7 (14)	7,50 ± 0,28 (14)	3,98 ± 0,22 (14)
Pre-HD .....	121,59 ± 18,0 ** (22)	198,00 ± 35,3 (22)	7,25 ± 0,51 * (24)	3,84 ± 0,29 (23)
HD .....	111,93 ± 18,9 * (41)	175,30 ± 34,8 (44)	7,25 ± 0,42 * (47)	3,86 ± 0,21 * (46)
TR .....	132,54 ± 22,8 *** (28)	200,11 ± 22,1 (28)	7,59 ± 0,46 (30)	4,06 ± 0,26 (30)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 (significación respecto a C). Valores expresados como media ± desviación estándar. Entre paréntesis, número de muestras.

Ninguno de los pacientes trasplantados mostró signos clínicos de hipertiroidismo ni bocio. Cuatro pacientes pudieron completar el protocolo de estudio durante la etapa de HD, siendo estudiados nuevamente tras 6 meses de trasplantados; las concentraciones de las hormonas estudiadas y las variaciones se expresan en la tabla V.

Al analizar las correlaciones existentes entre diferentes parámetros del grupo TR, se halló  $r = 0,52$  ( $p < 0,01$ ) al comparar valores de TSH y tiempo previo pasado en hemodiálisis. Las concentraciones de  $T_3$  y  $rT_3$  también mostraron un coeficiente  $r$  de  $-0,73$  ( $p < 0,001$ ).

**DISCUSION**

Los pacientes con IRC presentan alteraciones importantes en los parámetros hormonales tiroideos analizados. Estos resultados están de acuerdo con los mostrados. Estos resultados están de acuerdo con los mostrados por otros autores como LIM<sup>18</sup>, RAMÍREZ<sup>19</sup>, una explicación adecuada, cuatro factores deben ser analizados: En primer lugar, los aspectos nutricionales. La situación de IRC conlleva en muchos casos una hiponutrición o malnutrición con balances nitrogenados nega-

tivos y alteraciones en la síntesis proteica. En este estudio, la cuantificación de proteínas totales y albúmina resultó ligeramente inferior en los grupos con insuficiencia renal, alteración que podría justificar un pequeño descenso en la cuantificación hormonal total. El grupo de trasplantados había normalizado las concreciones de proteínas totales y albúmina respecto al C. En cuanto a las determinaciones de TBG ninguno de los grupos con IRC presentó descenso en las concentraciones y los trasplantados mostraron una elevación de la TBG plasmática, hallazgo no comunicado previamente.

Un segundo aspecto es que al descender la capacidad renal para eliminar toxinas urémicas se producen una serie de acúmulos que por mecanismos no dilucidados completamente pueden interferir la síntesis hormonal intratiroidea<sup>19</sup>.

En tercer lugar, en base a que la producción de triyodironina parece lograrse preferentemente merced a una conversión periférica desde  $T_4$  por la acción de la  $T_4$ -5'-desyodasa<sup>37</sup>, alteraciones en esta desyodación periférica pueden influir sobre las concentraciones hormonales circulantes. En este sentido nos ha llamado poderosamente la atención la notable elevación del cociente  $T_4/T_3$  en el grupo de pacientes con IRC y previamente al

TABLA IV

**PACIENTES EN LOS QUE SE HA ESTUDIADO LA FUNCION TIROIDEA BAJO DOS FORMAS TERAPEUTICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL**

Nombre	$T_3$ (ng/dl.)		$T_4$ ( $\mu$ g/dl.)		TSH ( $\mu$ U/ml.)		$rT_3$ (ng/dl.)		TBG (U/dl.)	
	Pre-HD	HD	Pre-HD	HD	Pre-HD	HD	Pre-HD	HD	Pre-HD	HD
J. C. M. ....	115	70	8,4	7,7	2,25	2,5	—	—	—	—
M. M. ....	45	190	6,2	6,5	9,5	5,5	—	—	—	—
G. M. ....	115	110	10,2	7,4	8,5	3,0	86,5	43,7	120,6	104,3
F. M. ....	70	125	7,7	8,6	2,5	2,0	48,5	66,2	103,6	114,2
D. D. J. ....	50	170	7,8	10,2	8,75	3,9	50,1	71,5	86,9	116,5
$\bar{X}$ .....	79,0	133	8,06	8,08	6,3	3,3	61,7	60,5	103,7	111,6
DE .....	34,2	49,7	1,44	1,40	3,6	1,38	21,5	14,7	16,0	6,48
p .....	NS		NS		NS		NS		NS	

$\bar{X}$  = media aritmética; DE = desviación estándar; pre-HD = prehemodiálisis; HD = hemodiálisis.

TABLA V

**PACIENTES EN LOS QUE LA FUNCION TIROIDEA HA SIDO ESTUDIADA BAJO DOS FORMAS TERAPEUTICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL**

Nombre	$T_3$ (ng/dl.)		$T_4$ ( $\mu$ g/dl.)		TSH ( $\mu$ U/ml.)		$rT_3$ (ng/dk.)		TBG (U/dl.)	
	HD	TR	HD	TR	HD	TR	HD	TR	HD	TR
	L. S. T. ....	150	470	8,5	12,4	3,0	3,0	—	—	—
J. I. ....	140	175	6,8	18,0	2,5	2,0	—	—	—	—
V. G. ....	120	255	9,0	11,8	3,5	0,25	58,7	46,2	102,5	118,0
F. L. M. ....	75	250	5,4	9,7	7,2	2,5	30	35,7	112,6	126,5
$\bar{X}$ .....	121,2	287,5	7,4	12,9	4,05	1,94	44,3	40,9	107,5	122,2
DE .....	33,2	121,0	1,6	3,5	2,14	1,20	20,3	7,4	7,14	6,01
p .....	NS		NS		NS		NS		< 0,05	

$\bar{X}$  = media aritmética, DE = desviación estándar; HD = hemodiálisis; TR = trasplante.

comienzo del tratamiento con HD, grupo pre-HD. Esto sugiere, en ausencia de un aumento de  $T_4$ , un mayor descenso del denominador  $T_3$ , situación que tras algunos estudios<sup>18</sup> utilizando L-tiroxina marcada ha sido confirmada en los urémicos y estando los valores de  $T_3$  en alrededor de la tercera parte de los controles. Por ello una de las causas que explica en los urémicos los bajos valores de  $T_3$  es una menor desyodación periférica de tiroxina. El parénquima renal no es el único tejido donde tiene lugar la desyodación de  $T_4$  a  $T_3$ <sup>38</sup>, sino que tiene otros órganos específicos<sup>39-41</sup>.

Por último, una menor unión de las hormonas tiroideas a sus proteínas transportadoras podría también conducir a una menor cuantificación de  $T_3$  y  $T_4$  totales<sup>17</sup>. En nuestro grupo pre-HD un solo caso presentó bocio, lo que representa menos del 5 % y contrasta vivamente con la literatura, principalmente las cifras de RAMÍREZ<sup>19</sup> y SILVERBERG<sup>21</sup>. Es seguro que factores dietéticos y geográficos influyen más en estos resultados que los trastornos inducidos «per se» por la propia IRC. Las elevaciones de TSH que se han presentado en nuestros resultados no parecen un estímulo suficiente para desarrollar hipertrofia de la glándula tiroidea, puesto que los valores medios encontrados en los pacientes con IRC son algo superiores a los del grupo C y esto debería conducir a alteraciones del tamaño del tiroides con más frecuencia. Un déficit de yodo podría invocarse como favorecedor del bocio, pero la mayoría de los autores son unánimes afirmando que los pacientes urémicos manejan concentraciones de yodo circulante elevadas; no obstante, el exceso de yodo también puede ser responsable de crecimiento tiroideo en algunas circunstancias<sup>42,43</sup>. Tampoco la existencia de tiroiditis ni la presencia de agentes bociógenos circulantes han sido implicados en la etiopatogenia del bocio en IRC<sup>28</sup>.

Unos de los rasgos que más sorprenden es que estos pacientes con IRC y niveles tan bajos de  $T_3$  circulantes no tuvieran una clínica más llamativa de hipotiroidismo, siendo la  $T_3$  responsable al menos del 60 % de los efectos metabólicos tiroideos<sup>44,45</sup>. Debería destacarse que solamente la fracción libre sería la responsable de la actividad y en este estudio no ha sido cuantificada debido a las dificultades técnicas existentes cuando se inició el protocolo. Este eutiroidismo aparente podría estar mantenido también a través de fracciones libres circulantes de  $T_4$  normales o elevadas por la conservación de cantidades normales de  $T_3$  intracelular<sup>46-49</sup>.

Los valores de TSH elevados en la situación de prediálisis o en hemodiálisis serían fácilmente explicables si el mecanismo de recebo tiroides-hipófisis estuviera intacto, siendo la elevación de TSH respuesta a los bajos valores de  $T_3$  y  $T_4$ . Estos resultados no concuerdan con los relatados por otros autores que afirman encontrar en sus series concentraciones normales de TSH<sup>18,19,22,50</sup>. En cambio CZEKALSKI<sup>36</sup> encuentra valores bajos de TSH, intentando explicarlo por un defecto de la célula tirotrófica a nivel de hipófisis o de hipotálamo. DANDONA<sup>26</sup> coincide

con nosotros al encontrar concentraciones elevadas de TSH en pacientes con IRC, siendo éste un dato importante para él al calificar la situación como de hipotiroidismo.

Respecto a las concentraciones de TSH tras estímulo con TRH, la prueba ha sido muy anómala en estos pacientes, estando nuestros resultados acordes con la literatura revisada<sup>51-61</sup>. Las razones que intentan explicar estos hallazgos son oscuras y especulativas. La existencia de un defecto en la respuesta hipofisaria a la TRH puede ser debida a lesión celular hipofisaria por algún tóxico urémico, situación que como se ve en nuestros resultados no mejora tras el inicio de las diálisis ni incluso, y esto es lo más sorprendente, tras el trasplante renal.

Por otro lado los receptores intracelulares que modulan la secreción de tirotrófina pudieran quedar saturados debido a la existencia de fracciones libres circulantes de  $T_4$  elevadas, con lo que se estaría aceptando la hipótesis de un mecanismo de recebo negativo continuo que interferiría con el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis<sup>62</sup>. Otro aspecto de la prueba anormal TRH-TSH es el relacionado con la estabilización de las concentraciones a partir de los 60 minutos y que llega a superar los valores presentes en el grupo control. Parece que esto sería debido a una menor degradación periférica de TSH que podría conducir a una vida media más prolongada<sup>63-67</sup>. Otra posibilidad que intenta explicar los bajos valores de  $T_3$  y  $T_4$  con normalidad en la TBG sería a través de alguna sustancia presente en el suero de los urémicos que se uniera competitivamente a la TBG desplazando la fracción ligada de  $T_4$ <sup>17</sup>, siendo esta posibilidad no confirmada.

Interesantes son las observaciones que nos facilita la interpretación de los resultados de reverse- $T_3$  en el grupo de pacientes con IRC; las elevadas concentraciones son una evidencia clara a favor de un desvío en la degradación periférica desde  $T_4$  hacia  $rT_3$  en vez de a  $T_3$  y/o una menor degradación desde  $rT_3$  a 3, 3'-diiodotironina ( $T_2$ )<sup>68</sup>. En el grupo de enfermos tratados con HD las concentraciones de  $rT_3$  son algo menores, tendiendo hacia los valores del grupo C, como si en parte se hubiera disipado alguno de los agentes causantes de ese desvío metabólico<sup>69,70</sup>. La determinación de  $rT_3$  en estas situaciones representa una gran utilidad, según diversos autores<sup>71,72</sup>, para diferenciar situaciones de enfermedades no tiroideas que cursan con  $T_3$  y  $T_4$  bajas de aquellos procesos de hipotiroidismo verdadero. Para CHOPRA<sup>71</sup> la cuantificación de los valores séricos de  $rT_3$  tienen tanto o más valor en la confirmación de eutiroidismo que la medida de  $T_4$  libre. Nuestros enfermos en IRC no parecen encuadrables dentro del hipotiroidismo por estos hallazgos hormonales; otras pruebas clínicas como metabolismo basal, reflexograma aquileo, concentraciones de colesterol e intervalo Q-K<sub>d</sub> no parecen útiles ni fiables sus resultados en pacientes urémicos por las alteraciones que sobre esos parámetros implica la IRC per se<sup>22,72</sup>.

No creemos recomendable ni interesante el tratamiento con derivados hormonales tiroideos en estos pacientes, excepto cuando los valores bajos de  $T_3$  y  $T_4$  se asocien a niveles también descendidos de  $rT_3$  y exista clínica acompañante.

En el grupo de pacientes con IRC antes de entrar en diálisis, la correlación negativa presente entre las concentraciones de  $T_3$  y creatinina plasmática implica que el grado de función renal y la retención de algunas sustancias interfiere directamente con la función tiroidea. Estos datos son objetivados de igual forma por RAMÍREZ<sup>19</sup>. En la bibliografía revisada no se han encontrado correlaciones significativas entre  $T_4$  y  $rT_3$ , por lo que nuestros resultados abogarían hacia la confirmación de las influencias conexas entre  $T_4$  y  $rT_3$  en la IRC a nivel tisular periférico. Estudios con hormonas marcadas ayudarían a la confirmación de estas hipótesis.

Dentro de los valores obtenidos en el grupo HD podríamos afirmar que en conjunto la terapéutica con HD tiende a corregir, al menos en parte, algunos de los trastornos de la función tiroidea que muestran los enfermos con IRC. Si la menor concentración de algún tóxico o la mejoría en el balance nitrogenado tienen algo que ver serán puntales básicos para estudios posteriores; para diversos autores la respuesta a esta problemática parece afirmativa<sup>18,73</sup> y SPAULDING y GREGERMAN<sup>74</sup> piensan en la retención de diversos índoles y fenoles, sustancias eliminables mediante la diálisis como los verdaderos responsables, constituyendo su acúmulo un factor favorecedor de la presencia de niveles más elevados de  $T_4$  libre circulante por interferencia con la unión a la TBG.

En cierto sentido los pacientes con IRC se comportarían como los enfermos afectados de otros procesos crónicos (infecciones, hepatopatías, tumores, etc.) donde son constantes los hallazgos de  $T_3$  y  $T_4$  bajas con fracciones libres normales o incluso elevadas y con elevación de  $rT_3$ <sup>75-79</sup>.

La duración de la terapéutica con HD parece influir sobre las concentraciones de  $T_3$  y  $T_4$  en la uremia a tenor de nuestros resultados y en un sentido difícilmente explicable. Por nuestros datos vemos que a medida que avanza el tiempo de tratamiento con diálisis las concentraciones de  $T_4$  son cada vez menores. ¿Cómo puede explicarse esto si parece que globalmente las hemodiálisis mejoraban las cifras de  $T_4$ ? No tenemos respuestas convincentes, pero en principio hay que valorar el deterioro progresivo del organismo a medida que aumenta el tiempo de tratamiento con diálisis y la modesta influencia de la suplantación de la función renal propia por el riñón artificial. Por ello este deterioro hormonal progresivo se encuadraría dentro del deterioro general del organismo. KALK<sup>53</sup> y DANDONA<sup>15</sup> encuentran alguna similitud con estos resultados y FARRINGTON<sup>16</sup> aporta conclusiones diferentes. Para SAVDIE<sup>80</sup> las concentraciones hormonales tiroideas estarían más cerca de la normalidad en aquellos pacientes que recibieran más horas de diálisis por semana.

Las consecuencias fisiológicas que puede representar una menor producción extratiroidea de  $T_3$  en la IRC puede estar en relación con una conservación de las proteínas musculares y tal vez de otros tipos. La disminución de la producción de  $T_3$  podría dar lugar a un descenso de los índices de consumo de oxígeno, utilización del sustrato y en otros procesos catabólicos. Esto podría ser, pues, un efecto beneficioso de adaptación a la enfermedad en el ser humano<sup>81</sup>.

En el grupo de pacientes trasplantados se observaron los cambios más espectaculares. En primer lugar cabe comentar los elevados niveles de  $T_3$  que no sólo superan ampliamente a los presentes en los grupos con insuficiencia renal, sino que son significativamente mayores que en los controles. No fue fácil la interpretación de este suceso y descartando algún error de proceso fue comentado tímidamente en reuniones a las que se presentaron avances de este trabajo<sup>82,83</sup>. De los autores revisados ninguno encontraba más que una normalización de las hormonas tiroideas en los trasplantados<sup>17,18</sup>, pero recientemente VAZIRI y cols.<sup>24</sup> publican en 1981 un estudio centrado exclusivamente en los trasplantados. Entre sus resultados destacan los incrementos en las concentraciones de  $T_3$ , sin explicaciones factibles a este hecho, apuntando todo lo más a una posible disminución del aclaramiento metabólico de  $T_3$ . Por nuestra parte, creemos que podría estar relacionado con la elevación concomitante de TBG encontrada en los trasplantados, siendo preciso determinar las concentraciones de TBPA, más específica del transporte de  $T_3$ . En este sentido la ausencia de manifestaciones de hipertiroidismo debe explicarse por el mantenimiento de la fracción libre y la elevación de la fracción proteica.

Interesante es la normalización de las concentraciones de  $T_4$  y  $rT_3$  respecto a los valores encontrados en los insuficientes renales. Esto indica que las alteraciones de la conversión periférica  $T_4$ - $T_3$  se ha normalizado y que su naturaleza inhibitoria es reversible.

En cambio ha resultado sorprendente que el grupo de trasplantados, aún manteniendo concentraciones basales de TSH normales, presenta idéntica alteración en la curva de respuesta a la administración de TRH. Este hallazgo confirma en parte los resultados de otros autores<sup>18,24,84</sup>. En la valoración de esta alteración, pese a la normalización de los restantes parámetros, pensamos en la existencia de algún daño orgánico permanente e irreversible, producido durante el período de IRC a nivel de hipotálamo-hipófisis. Este punto viene apoyado en este trabajo por el hallazgo de una correlación positiva entre concentraciones de TSH y tiempo en diálisis previo al trasplante, lo cual confirmaría nuestra hipótesis de un problema tóxico-degenerativo-irreversible. Otra valoración debe ser la relativa al tratamiento medicamentoso que los trasplantados suelen recibir: azatioprina y prednisona, principalmente esta última que es sabido interfiere la secreción endógena de TSH<sup>85-87</sup>.

Por último, la respuesta TRH-TSH suele estar casi

siempre abolida en pacientes con hipertiroidismo<sup>88</sup> y recordemos que los integrantes de este grupo presentaban concentraciones totales de T<sub>3</sub> elevadas.

De los 4 pacientes que pudieron estudiarse linealmente primero durante la etapa de tratamiento dialítico y después tras 6 meses de trasplantados los resultados son muy notables en valores absolutos, pero sin significación estadística por el pequeño número de casos analizados.

#### AGRADECIMIENTO

Nuestro reconocimiento a la señorita Amparo Alvarez por su asistencia técnica.

#### BIBLIOGRAFIA

- BARBOUR, G. L., y SEVIER, B. R.: «Adrenal responsiveness in chronic hemodialysis». *N. Engl. J. Med.*, 290: 1258, 1974.
- BONOMINI, V.; ORSONI, G.; STEFONI, S., y VANGELISTA, A.: «Hormonal changes in uremia». *Clin. Nephrol.*, 11: 275-280, 1979.
- ERSLEV, A. S.: «Anemia of chronic renal disease». *Arch. Intern. Med.*, 126: 774-780, 1970.
- FELDMAN, H. A., y SINGER, I.: «Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis: A clinical review». *Medicine (Balt.)*, 54: 345-376, 1974.
- FINE, A.; THOMSON, R. M., y JONES, T. G.: «The renal handling of insulin and thyroid hormones in normal man». *Clin. Sci. Mol. Med.*, 50: 435-439, 1975.
- HOLDSWORTH, S.; ATKINS, R. C., y DE CRESTER, D. M.: «The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure». *N. Eng. J. Med.*, 196: 1245-1249, 1977.
- KNOCH, J. P., y SELDIN: «The pathophysiology of uremia». En: *The Kidney*. Brenner y Rector, 2.<sup>a</sup> edic., 1981, pp. 2174-2175.
- KORMAN, M. G.; LAVER, M. C., y HANSKY, J.: «Hypergastrinemia in chronic renal failure». *Brit. Med. J.*, 1: 209-211, 1972.
- LIM, V. S., y FANG, V. S.: «Gonadal dysfunction in uremic men: A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation». *Am. J. Med.*, 58: 655-662, 1975.
- PECES, R.; HORCAJADA, C.; LOPEZ-NOVOA, J. M.; FRUTOS, M. A.; CASADO, S., y HERNANDO, L.: «Hyperprolactinemia in chronic renal failure: Impaired responsiveness to stimulation and suppression. Normalization after transplantation». *Nephron*, 28: 11-16, 1981.
- PLAZA, J. J.; MATA, F.; LINAZASORO, J. M., y HERNANDO, L.: «Gastrina plasmática e insuficiencia renal». *Med. Clin.*, 74: 131-135, 1980.
- SHERWIN, R. S.; BASTI, C.; FINKELSTEIN, F. O.; FISHER, M.; BLACK, H.; HERDER, R., y FELIG, P.: «Influence of uremia and hemodialysis on the turnover and metabolism effect of glucagón». *J. Clin. Invest.*, 57: 722-731, 1976.
- WALLACE, E. Z.; ROSMAN, P., y TOSHAV, N.: «Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: Studies of episodic secretion of cortisol and dexametasone suppressibility». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 46-51, 1980.
- WESTERVELT, F. B.: «Carbohydrate metabolism». En: *Clinical aspects of uremia and dialysis*. Massry, S. C., y Sellers, A. L. Eds. Charles C. Thomas. Springfield 1976, p. 212.
- DANDONA, P.; NEWTON, D., y PLATTS, M. M.: «Long term hemodialysis and thyroid function». *Br. Med. J.*, 1: 134-136, 1977.
- FARRINGTON, K.; BOSS, A. M. B.; WARGHESE, Z.; KINGTONE, D.; BAILLOD, R. A., y MOORHEAD, J. F.: «Thyroid function tests in dialysis patients». *Dial. & Transpl.*, 9: 846-847 y 873, 1980.
- JOASSO, A.; MURRAY, I. P. C.; PARKIN, J.; ROBERTSON, M. R., y JEREMY, D.: «Abnormalities of in vitro thyroid function tests in renal disease». *Quart. J. Med.*, 43: 245-261, 1974.
- LIM, V. S.; FANG, V. S.; KATZ, A. I., y REFETTOFF, 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.*, 60: 522-534, 1977.
- RAMIREZ, G.; O'NEILL Jr. W.; JUBIZ, W., y BLOOMER, H. A.: «Thyroid dysfunction in uremia: Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities». *Ann. Intern. Med.*, 84: 672-676, 1976.
- SCHMIDT, K.; STROBAEUS, N.; PRAME, G., y SCHITTEK, E.: «Exophthalmos in chronic renal insufficiency». *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5: 146-150, 1971.
- SILVERBERG, D. S.; ULAN, R. A.; FAWCETT, D. M.; DOSSETOR, J. B.; GRACE, M., y BETTCHER, K.: «Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure». *Can. Med. Assoc. J.*, 109: 282-286, 1973.
- SPECTOR, D. A.; DAVIS, P. J.; HELDERMAN, J. H.; BELL, B., y UTIGER, R. D.: «Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure». *Ann. Intern. Med.*, 85: 724-730, 1976.
- WASSNER, S. J.; BUCKINGHAM, B. A.; KERSHANAR, A. J.; MALEKZADEH, M. H.; PENNISI, A. J., y FINE, R. N.: «Thyroid function in children with chronic renal failure». *Nephron*, 19: 236-241, 1977.
- VAZIRI, N. D.; GWINUP, G.; MARTIN, D., y SELTZER, J.: «Thyroid function in chronic renal failure after successful renal transplantation». *Clin. Nephrol.*, 15: 131-134, 1981.
- BAUMANN, G.; NEUHAUS, K., y THOLEN, H.: «Goiter and renal failure». *Ann. Intern. Med.*, 81: 706-710, 1974.
- DANDONA, P.; NEWTON, A.; CHAMPION, A., y PLATTS, M.: «Thyroid function in chronic renal failure». En: *Dialysis and Transplantation and Nephrology*. Proceedings of EDTA. Volumen 12. Moorhead. J.F. Mion, Ch. Baillod, RA eds. London Pitman Medical, 1975, pp. 268-271.
- HERSHMAN, J. M.; JONES, C. M., y BAILLEY, A. L.: «Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin». *J. Clin. Endocrinol.*, 34: 574-579, 1972.
- RAMIREZ, G.; JUBITZ, W.; GUTCH, C. F.; BLOOMER, H. A.; SIEGLER, R., y KOLFF, W. J.: «Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis». *Ann. Intern. Med.*, 79: 500-504, 1973.
- MITSUMA, T.; COLUCCI, J.; SHENKMAN, L., y HOLLANDER, C. S.: «Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum». *Bioch. Biophys. Research C.*, 46: 2107-2123, 1972.
- BROWN, B. L.; EKINS, R. P.; ELLIS, S. M., y REITH, W. S.: «Specific antibodies to triiodothyronine hormone». *Nature*, 226: 359-362, 1970.
- ODELL, W. D.; WILBUR, J. F., y PAUL, W. E.: «Radioimmunoassay of human thyrotropin in serum». *Metabolism*, 14: 465-467, 1965.
- ODELL, W. D.; WILBUR, J. F., y PAUL, W. E.: «Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25: 1179-1188, 1965.
- CLARK, F., y BRONN, H.: «Evaluation of thyropac-3 test in the in vitro assesment of thyroid function». *Brit. Med. J.*, 1: 713-715, 1970.
- REFETTOFF, S.; HAGEN, S., y SELENKOW, H. A.: «Estimation of the T<sub>4</sub> binding capacity of serum TBG and TBPA by a single T<sub>4</sub> load ion exchange resin method». *J. Nucl. Med.*, 13: 2-12, 1972.
- CHOPRA, I. J.: «A radioimmunoassay for measurement of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse-T<sub>3</sub>)». *J. Clin. Invest.*, 54: 583-592, 1974.
- CZEKALSKI, S.; MALCZEWSKA, B.; SOBIESZCZYK, S.; KOZAK, W.; EDER, M.; GRZYCZYNSKA, M.; BACZYK, K., y KOSOWICZ, J.: «Comparison of some circulating pituitary, thyroid and gonadal hormone levels in nondialyzed and dialyzed males with chronic renal failure». *Dial. & Transpl.*, 10: 438-443, 1981.
- KAPLAN, M. M.: «Thyroxine 5'-monodeiodination in rat anterior pituitary homogenates». *Endocrinology*, 106: 567-576, 1980.
- ALBRIGH, E. C.; LARSON, F. C., y TUST, R. H.: «In vitro conversion of thyroxine to triiodothyronine by kidney slices». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 86: 137-140, 1954.
- RABINOWITZ, J. L., y HRCKER, E. S.: «Thyroxine: Conversion to triiodothyronine by isolated perfused rat heart». *Science (Wash.)*, 173: 1242-1243, 1971.
- REFETTOFF, S.; MATALON, R., y BIGAZZI, M.: «Metabolism of L-thyroxine (T<sub>4</sub>) and L-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) by human fibroblasts in tissue culture: Evidence for cellular binding proteins and conversion of T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub>». *Endocrinology*, 91: 934-947, 1972.
- STERLING, K.; BRENNER, M. A., y SALDANHA, V. F.: «Conversion of thyroxine to triiodothyronine by cultured human cells». *Science (Wash.)*, 179: 1000-1001, 1973.
- KOUTRAS, D. A.; MARKETOS, S. G.; RIGPOULOS, G. A., y MALAMOS, B.: «Iodine metabolism in chronic renal failure». *Nephron*, 9: 55-56, 1972.
- MURRAY, I. P. C., y STEWART, R. D. H.: «Iodine goitre». *Lancet*, 1: 922-925, 1967.
- STERLING, K.: «The significance of circulating triiodothyronine». *Recent. Prog. Horm. Res.*, 25: 249-286, 1970.
- BRAVERMAN, L. E.; INGBAR, S. H., y STERLING, K.: «Conversion of thyroxine (T<sub>4</sub>) to triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in athyreotic human subjects». *J. Clin. Invest.*, 49: 855-864, 1970.
- SILVA, J. E., y LARSEN, P. R.: «Contributions of plasma triiodothyronine and local thyroxine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver and kidney of hypothyroid rats». *J. Clin. Invest.*, 66: 1247-1259, 1978.
- LIM, V. S.; HENRIQUEZ, C.; SEO, H.; REFETTOFF, S., y MARTINO, E.: «Thyroid function in a uremic rat model. Evidence suggesting tissue hypothyroidism». *J. Clin. Invest.*, 66: 946-954, 1980.
- SURKS, M. I., y OPPENHEIMER, J. H.: «Concentration of L-thyroxine a L-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat, liver and kidney. Quantitative evidence favoring a major role of T<sub>3</sub> in thyroid hormone action». *J. Clin. Invest.*, 60: 555-562, 1977.
- KOSOWICZ, J.; MALCZEWSKA, B., y CZEKALSKI, S.: «Serum reverse triiodothyronine (3, 5'-triiodothyronine) in chronic renal failure». *Nephron*, 26: 85-89, 1980.
- SNYDER, P. J.; JACOBS, L. S.; RABELLO, M. M.; STERLING, F. H.; SHORE, R. N.; UTIGER, R. D., y DAUGHADAY, W. H.: «Diagnostic value of thyrotropin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases». *Ann. Intern. Med.*, 81: 751-757, 1974.
- CZERNICHOV, P.; DAUZET, M. C.; BROYER, M., y RAPPAPORT, R.: «Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor



- in chronic renal failure». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 630-637, 1976.
53. KALK, W. J.; MORLEY, J. E.; GOLD, C. H., y MEYERS, A.: «Thyroid function tests in patients on regular hemodialysis». *Nephron.*, 25: 173-178, 1980.
  54. HASEGAWA, K.; MATSUSHITA, Y.; OTOMO, S.; HAMADA, N.; NISHIZAWA, Y.; OKAMOTO, T.; MORII, H., y WADA, M.: «Abnormal response of thyrotropin and growth hormone to thyrotropin releasing hormone in chronic renal failure». *Acta Endocrinol.*, 79: 635-642, 1975.
  55. GONZALEZ-BARCENA, D.; Kastin, a. j.; SCHALCH, D. S.; TORRES-ZAMORA, M.; PEREZ-PASTEN, E.; KATO, A., y SCHALLY, A.: «Responses to thyrotropin releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 117-120, 1973.
  56. DAVID, M.B., y CHORRA, I. J.: «Effect of carbohydrate and non-carbohydrate sources of calories on plasma 3,3',5'-triiodothyronine concentration in man». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 577-581, 1979.
  57. CUTTELOD, S.; LEMARCHAND-BERAUD, T., y MAGNENAT, P.: «Effect of age and role of kidneys and liver thyrotropin turnover in man». *Metabolism*, 23: 101-103, 1974.
  58. OLGAARD, K.; HAGEN, C., y McNEILLY, A. S.: «Pituitary hormones in women with chronic renal failure: The effect of chronic hemodialysis intermittent and peritoneal dialysis». *Acta Endocrinol.*, 80: 237-246, 1975.
  59. VILAPLANA, E.; CALLIS, L. M.; MARTI-HENEBERG, C.; CASTELLO, F., y VILA, A.: «Ritmo de degradación de la hormona liberadora de tiotropina (TRH) y respuesta hipofisaria en TSH, PRL y HGH en la insuficiencia renal crónica (IRC) de niños y adolescentes». *Rev. Soc. Esp. Dial. y Trasp.*, 1: 7-14, 1979.
  60. ALVAREZ-UDE, F.; GOMEZ-PAN, A.; EVERED, D. C.; DUNS, A.; HULL, R., y KERR, D. N. S.: «Pituitary response to thyrotropin releasing hormone in patients with chronic renal failure». *Proceedings 6th Inter. Congress of Nephrol.*, p. 883, 1975.
  61. KATZ, A. I.; EMMANOUEL, D. S., y LINDHEIMER, M. D.: «Thyroid hormone and the kidney». *Nephron.*, 15: 223-249, 1975.
  62. SCHADLOW, A. R.; SURKS, M. I.; SCHAWATS, H. I., y OPPENHEIMER, J. H.: «Specific triiodothyronine binding sites in the anterior pituitary of the rat». *Science*, 176: 1252-1254, 1972.
  63. CUTTELOD, S.; LEMARCHAND-BERAUD, T.; MAGNENATI, P.; PERRET, V.; POLI, S., y VANNOTTI, A.: «Effect of age and role of kidneys and liver on thyrotropin turnover in man». *Metabolism*, 27: 755-761, 1978.
  64. KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M.; FRIESEN, H. G., y COSTOM, B. H.: «Thyrotropin-releasing factor (TRF) Effect on secretion of human pituitary prolactin and thyrotropin in children and in idiopathic hypopituitary dwarfism: Further evidence for hypophysiologic hormones deficiencies». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 825-830, 1972.
  65. FOLEY, T. P.; OWINGS, J.; HAYFORD, J. T., y BLIZZARD: «Serum thyrotropin responses to synthetic thyrotropin releasing hormone deficiency from primary hormone deficiency». *J. Clin. Invest.*, 51: 431-440, 1972.
  66. DAVIS, F. B.; SPECTOR, D. A.; DAVIS, P. J.; HIRSCH, B. R.; WALSH, J. J., y YOSHIDA, K.: «Comparison of pituitary-thyroid function in patients with end stage renal disease and in age and sex matched controls». *Kidney Int.*, 21: 362-264, 1982.
  67. REDDING, G. T. W., y SCHALLY, A. V.: «On the half-life of thyrotrophin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men». *J. Endocrinol. Metab.*, 36: 117-121, 1972.
  68. CHOPRA, I. J.: An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse-T<sub>3</sub>) in man». *J. Clin. Invest.*, 58: 32-40, 1976.
  69. CHOPRA, I. J.; CHOPRA, U.; SMITH, S. R.; REZA, M., y SOLOMON, D. H.: «Reciprocal changes in serum concentration of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse-T<sub>3</sub>) and 3, 3', 5'-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in systemic illnesses». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 1043-1049, 1975.
  70. WEISSEL, M.; STUMMOLL, H. K.; KOLBE, H., y HOFER, R.: «Basal and TRH stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency». *Acta Endocrinol.*, 90: 23-32, 1979.
  71. CHOPRA, I. J.; SOLOMON, D. H.; HEPNER, G. W., y MORGENTHAU, A. A.: «Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse-triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses». *Ann. Intern. Med.*, 90: 905-912, 1979.
  72. CHOPRA, I. J.; SOLOMON, D. H.; CHOPRA, U.; YOUNG, T., y CHUA TECO, G.: «Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 501-511, 1974.
  73. SACHS, CH.; BROYER, M., y RAPPAPORT, P.: «Thyroid function in children with chronic renal failure treated by chronic haemodialysis». Abstracts of XVII<sup>th</sup> Congress of EDTA, Praga, 1980, p. 84.
  74. SPAULDING, S. W., y GREGERMAN, R. I.: «Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: Effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 974-978, 1972.
  75. CARTER, J. N.; EASTMAN, C. J.; CORCORAN, J. M., y LAZARUS, L.: «Effect of severe chronic illness on thyroid function». *Lancet*, II: 971-974, 1974.
  76. CHOPRA, I. J.: «Nature, source and biologic significance of thyroid hormones in blood». En: *The thyroid*. Werner SC e Ingbar SH. Harper and Row publishers 4.<sup>a</sup> edición, 1978, pp. 100-114.
  77. BERMUDEZ, F.; SURKS, M. I., y COPPENHEIMER, J. H.: «High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 27-40, 1975.
  78. CHOPRA, I. J., y SMITH, S. R.: «Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40: 221-227, 1975.
  79. HARVEY, R. F.: «Serum-tiroxine and thyroxine-binding globulin in seriously ill patients». *Lancet*, I: 208-212, 1971.
  80. SAVIDIE, E.; STEWAET, J. H.; MAHONY, J. F.; HAYES, J. M.; LAZARUS, J. M., y SIMONS, L. A.: «Circulating thyroid hormone levels and adequacy of dialysis». *Clin. Nephrol.*, 9: 68-72, 1978.
  81. UTIGER, R. D.: «Producción reducida de triiodotironina extratiroidea en enfermedades no tiroideas, ¿es un hecho perjudicial o beneficioso?». *Am. J. Med.*, 12: 393-396, 1980.
  82. FRUTOS, M. A.; CASADO, S.; PECES, R.; SANCHEZ MARTIN, J. A., y HERNANDO, L.: «Función tiroidea en la insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis y trasplantados». Resúmenes XI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, pág. 134, 1979.
  83. FRUTOS, M.; CASADO, S.; PECES, R.; SANCHEZ MARTIN, J. A., y HERNANDO, L.: «Thyroid function on chronic renal failure, haemodialysis and transplant patients». *Proceedings of XV<sup>th</sup> European Dialysis and transplant Association*, 619-621, 1978.
  84. RAMIREZ, G.; O'NEILL, Jr. W., JUBIZ, W., y BLOOMER, H. A.: «Thyroid dysfunction in uremia: Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities». *Ann. Intern. Med.*, 84: 672-676, 1976.
  85. OTSUKI, M.; DAKODA, M., y BABA, S.: «Influence of glucocorticoids on TRF-induced TSH response in man». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 95-102, 1973.
  86. CHOPRA, I. J.; WILLIAMS, D. E. E.; ORGIAZZI, J., y SOLOMON, D. H.: «Opposite effects of dexametasona on serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse-T<sub>3</sub>) and 3,3',5'-triiodothyronine (T<sub>3</sub>)». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 911-920, 1975.
  87. DUICK, D. S.; WARREN, D. W.; NICOLOFF, J. T.; OTIS, C. L., y CROXSON, M. S.: «Effect of single dose dexametasona on the concentration of serum triiodothyronine in man». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 1151-1154, 1974.
  88. ORMSTON, B. J.; GARRYM, R., y CRYER, R. T.: «Thyrotropin-releasing hormone as a thyroid function test». *Lancet*, II: 10-14, 1971.