

Alteraciones tiroideas en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana

MARÍA SOLEDAD BÁEZ^{1,a}, ANDREA ZAPATA SILVA^{1,a},
MARÍA ISABEL LÓPEZ BENAVIDES^{1,2}, GONZALO WILSON^{1,2}

Thyroid dysfunction among HIV infected patients

Background: *Thyroid dysfunction is common among patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). It presents in different forms and has a multifactorial etiology. Aim:* *To determine the prevalence and features of thyroid dysfunction among patients infected with HIV. Material and Methods:* *A cross-sectional study of 127 patients infected with HIV aged 19 to 75 years (85% males). Patients with previous diagnoses of endocrine diseases and pregnant women were excluded. Participants responded a questionnaire about symptoms and the evolution of HIV infection. A blood sample was obtained to measure thyroid stimulating hormone, free thyroxine, viral load and CD4 count. Results:* *Hypothyroidism was found 13 cases, hyperthyroidism in one case and hypothyroxinemia in eight cases. No difference in symptoms was found between patients with or without thyroid dysfunction. No significant differences were observed in CD4 count or the prevalence of co-infection with Hepatitis B virus among patients with thyroid dysfunction. No association between antiretroviral agents and thyroid dysfunction was observed. Conclusions:* *The thyroid abnormalities found in this group of HIV infected patients were usually asymptomatic. It may be advisable to systematically assess thyroid function in HIV infected patients.*

(Rev Med Chile 2016; 144: 333-340)

Key words: HIV infections; Thyroid diseases; Thyroxine.

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una enfermedad crónica sistémica, que compromete múltiples órganos, y que puede afectar la función endocrina¹⁻³. El sistema inmune está modulado por efecto hormonal, así como también la respuesta inmune es capaz de afectar el sistema endocrino^{4,5}. La infección por VIH, por su impacto en el sistema inmune podría asociarse a manifestaciones endocrinológicas, las que a su vez afectarían la evolución de la enfermedad^{1,3}.

Las alteraciones de la función tiroidea son frecuentes en las enfermedades sistémicas, lo que incluye a los pacientes infectados con el VIH⁶.

Estudios de prevalencia han encontrado compromiso tiroideo hasta en 16% de los sujetos⁷⁻¹⁰, las anomalías bioquímicas de tiroides serían más frecuentes en estos pacientes que en individuos con otras enfermedades infecciosas¹¹. En estudios anatomopatológicos se ha encontrado compromiso tiroideo en más de 60% de los especímenes analizados¹², lo que podría reflejar que el compromiso clínico manifiesto es menos frecuente que la afectación real de la glándula.

El espectro de alteraciones de la función tiroidea en VIH incluye hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo manifiesto, hipotiroidismo aislada, hipertiroidismo y síndrome del eutiroidismo

¹Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina.

Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

²Unidad de Infectología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos van Buren. Valparaíso, Chile.

^aResidente del Programa de Especialización en Endocrinología y Diabetes.

Fuentes de apoyo financiero: No.

Recibido el 10 de mayo de 2015, aceptado el 17 de noviembre de 2015.

Correspondencia a:
Dra. María Soledad Báez
Álvares 1532, Viña del Mar.
msoledadbaz@gmail.com

enfermo^{9,13,14}. El hipotiroidismo subclínico es la alteración más prevalente, con una frecuencia cercana a 7%^{7,9}, la hipotiroxinemia aislada se ha asociado a un aumento de la mortalidad en estos pacientes¹⁵. El síndrome del eutiroidismo enfermo es menos marcado en estos casos y se observa en etapas avanzadas de la enfermedad¹⁶. El hipertiroidismo tiene una prevalencia < 1%¹³. En etapas precoces de la infección por VIH se ha encontrado aumento de la proteína transportadora de hormonas tiroideas, con títulos de anticuerpos antitiroideos normales, excepto por casos aislados de anticuerpos antitiroglobulina elevados^{6,10, 11, 17}.

La etiopatogenia de las alteraciones endocrinas es multifactorial, en pacientes no tratados predomina el efecto directo del virus, el compromiso de la glándula por infecciones oportunistas o infiltración tumoral y el impacto de la inflamación sistémica^{18,19}; con el uso de la terapia antirretroviral (TARV) se agregan los efectos secundarios de ésta, que influyen en la disfunción tiroidea¹⁹⁻²¹. Entre los factores asociados al desarrollo de hipotiroidismo se han identificado: presencia de infecciones oportunistas⁹, recuento bajo de linfocitos CD4^{22,23} y TARV, específicamente el uso de estavudina^{7,8,20,24}. El hipertiroidismo es debido, generalmente, a enfermedad de Graves y se manifiesta predominantemente en el período de reconstitución inmunológica posterior al inicio de la terapia antirretroviral²⁵⁻²⁷.

El objetivo principal del estudio fue determinar la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes infectados con VIH, que se encuentran en control en el Programa de VIH-SIDA del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso y, secundariamente, describir las características clínicas de los pacientes con disfunción tiroidea, relacionando síntomas con las alteraciones encontradas; por último, se pretendió identificar factores asociados al desarrollo de disfunción tiroidea en pacientes infectados con VIH.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en pacientes asistentes al Programa VIH-SIDA del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso. Se incluyó pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que contaran con confirmación de la infección por VIH desde el Instituto

de Salud Pública, independiente de la etapa de la enfermedad, del tiempo de evolución de la misma y de que hubieran iniciado o no terapia antirretroviral. Se excluyó pacientes que estuvieran en tratamiento por patología tiroidea previamente diagnosticada y mujeres embarazadas.

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Científico del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso y por el Comité de Ética de la Universidad de Valparaíso, todos los individuos incluidos aceptaron voluntariamente participar en la investigación mediante un consentimiento informado.

A todos los individuos se les confeccionó una ficha donde se consignó edad, género, tiempo de evolución de la infección por VIH, etapa de la infección VIH según Clasificación CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) 1993^{28,29}, infecciones oportunistas y uso de fármacos antirretrovirales. Se efectuó una evaluación clínica mediante encuesta de síntomas físicos y psicológicos (*Edmonton Symptom Assessment System*)^{30,31}, que considera nueve síntomas frecuentes en enfermos crónicos (dolor, cansancio, náuseas, depresión, ansiedad, somnolencia, anorexia, malestar general y disnea), a éstos se agregó síntomas orientados a la patología tiroidea como piel seca y disminución de la libido; impotencia en varones, y alteraciones menstruales en mujeres.

Se efectuó determinación de hormona tiroestimulante (TSH) y tiroxina libre (T₄L), en forma concomitante a la toma de muestra para el control infectológico habitual, que incluyó determinación de carga viral y recuento de linfocitos CD4.

La determinación de TSH y T₄L se realizó mediante ensayo inmunométrico enzimático por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000, SIEMENS), con rangos normales para TSH entre 0,4 y 4,5 µIU/ml, y para T₄L entre 0,8 y 1,7 ng/dl.

Se consideró hipotiroidismo primario cuando el valor de TSH fue $\geq 4,5$ µIU/ml con T₄L $\leq 0,8$ ng/dl; hipotiroidismo subclínico cuando el valor de TSH fue $> 4,5$ y < 10 µIU/ml, con T₄L normal; hipertiroidismo cuando el valor de TSH fue $< 0,4$ µIU/ml con T₄L $\geq 1,8$ ng/dl; hipotiroxinemia aislada con T₄L $\leq 0,8$ ng/dl y TSH normal.

En los pacientes en los cuales se pesquisó alteraciones en la determinación inicial, se realizó evaluación complementaria y tratamiento acorde a las guías actuales de manejo de cada patología³².

Para el análisis estadístico se utilizó el progra-

ma STATA 9.1. Para la comparación de variables categóricas se utilizó prueba de *Fisher exact*, para comparación de variables continuas se utilizó test de Mann-Whitney y para evaluar correlación entre variables continuas se utilizó la prueba de Kendall. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se evaluó un total de 132 individuos entre diciembre del año 2009 y diciembre del año 2010, fueron excluidos 5 sujetos debido a embarazo e hipotiroidismo previo.

La muestra de análisis estuvo constituida por 127 sujetos, sus características demográficas en cuanto a edad, distribución por género, tiempo de infección por VIH, TARV e infecciones asociadas se resumen en la Tabla 1.

De los 127 individuos, 105 (82,68%) tenían función tiroidea normal (Grupo Eutiroideo) y 22 individuos (17,32%) tenían alteración de la función tiroidea (Grupo Distiroideo), la distribución del tipo de alteración tiroidea encontrada se muestra en la Figura 1.

La determinación de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales) se efectuó en 12 pacientes, de los cuales sólo en un caso se detectó presencia de anticuerpos.

La frecuencia de síntomas físicos y psicológicos en el total de la muestra, así como en el Grupo Eutiroideo y en el Distiroideo se presenta en la Tabla 2. No se encontró diferencia en cuanto a síntomas en ambos grupos, sólo una tendencia a mayor frecuencia de malestar general y disnea en el Grupo Distiroideo.

El análisis bivariado de los factores de riesgo para sujetos con y sin disfunción tiroidea (Grupo

Tabla 1. Características demográficas de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Variable		
Edad (años)	Media	42 ± 11,63
	Rango	19 - 75
Tiempo de Evolución de la infección VIH (años)	Media	6,6 ± 5,14
	Rango	3 meses - 23 años
Género n (%)	Masculino	108 (85,04)
	Femenino	19 (14,96)
Etapa de la infección VIH n (%)	Precoz	36 (28,35)
	SIDA*	91 (71,65)
Recibiendo TARV † n (%)	Total	108 (85,04)
	ITR-AN	106 (98,15)
	ITR-ANN	72 (66,67)
	IP	36 (33,33)
	II	4 (3,70)
Co-infección Virus Hepatitis B	n (%)	10 (7,87)
Co-infección Virus Hepatitis C	n (%)	2 (1,57)
Infecciones oportunistas n (%)	Total	748 (58,27)
	<i>Candida</i> sp	51 (40,16)
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	31 (24,41)
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	11 (8,66)
	<i>Toxoplasma gondii</i>	6 (4,72)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	5 (3,94)
	<i>Citomegalovirus</i>	2 (1,57)

*SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) incluye todos los pacientes en etapa C y/o recuento de linfocitos CD4 < 200 céls/mm³, según clasificación CDC 1993^{24,25}. †TARV (Terapia Antirretroviral): ITR-AN (Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análogo Nucleósido), ITR-ANN (Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análogos No Nucleósidos), IP (Inhibidores de Proteasa), II (Inhibidores de Integrasa).

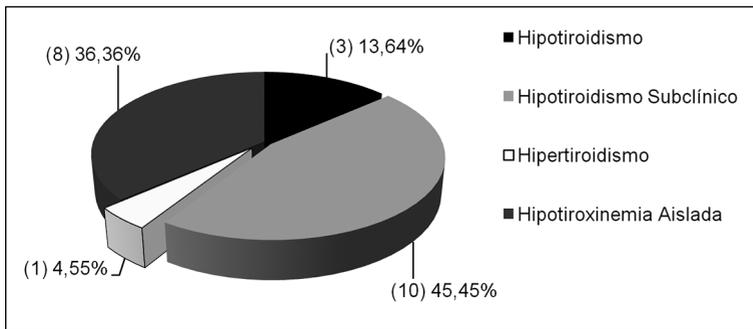


Figura 1. Distribución de alteraciones tiroideas en 22 pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Eutiroides y Distiroides, respectivamente) se muestra en la Tabla 3, se encontró una diferencia significativa en el recuento de linfocitos CD4 ($p = 0,017$) y la presencia de co-infección por virus de hepatitis B (VHB) ($p = 0,014$) entre ambos grupos. Esta diferencia no se confirmó al analizar el valor de TSH entre los sujetos con recuento de linfocitos CD4 $> o \leq 200$ células/mm³ ($p = 0,829$, Prueba de Mann-Whitney). Tampoco se encontró

correlación entre el valor de TSH y el recuento absoluto de linfocitos CD4 ($p = 0,184$, Prueba de Kendall). Respecto a la co-infección por VHB, no se encontró asociación en el valor de TSH entre individuos con y sin esta condición ($p = 0,083$, Prueba de Mann-Whitney).

No se encontró asociación entre agentes anti-retrovirales específicos y presencia de alteración tiroidea (Tabla 4).

Tabla 2. Frecuencia de síntomas en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en el total de la muestra, en el grupo sin alteraciones de la función tiroidea (Grupo Eutiroides) y en el grupo con alteraciones de la función tiroidea (Grupo Distiroides)

	Total n = 121* %	Grupo Eutiroides n = 100* %	Grupo Distiroides n = 21* %	p
Cansancio	76,03	74,00	85,71	0,197
Ansiedad	74,38	77,00	61,90	0,123
Dolor	70,25	70,00	71,43	0,562
Depresión	68,60	68,00	71,43	0,489
Malestar general	65,29	62,00	80,95	0,076
Piel seca	62,81	62,00	66,67	0,445
Pérdida de libido	61,67	60,00	66,67	0,398
Somnolencia	60,33	60,00	61,90	0,537
Anorexia	41,32	39,00	52,38	0,187
Disnea	38,84	35,00	57,14	0,051
Náuseas	35,54	34,00	42,86	0,298
Impotencia	42,72 [†]	45,24 [‡]	31,58 [§]	0,204
Alteraciones menstruales	55,56 [¶]	62,50 [¶]	0,00	-

*El n corresponde al número de pacientes que respondieron la encuesta de síntomas. [†]Porcentaje calculado en base a 103 varones que respondieron la encuesta. [‡]Porcentaje calculado en base a 84 varones eutiroides que respondieron la encuesta. [§]Porcentaje calculado en base a 19 varones distiroides que respondieron la encuesta. [¶]Porcentaje calculado en base a 18 mujeres que respondieron la encuesta. [¶]Porcentaje calculado en base a 16 mujeres eutiroides que respondieron la encuesta.

Tabla 3. Análisis de los factores de riesgo para disfunción tiroidea en 127 pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Factor	Grupo Eutiroideo ^Y n = 105 % (n)	Grupo Distiroideo [†] n = 22 % (n)	p
Etapa VIH [‡]			0,359
Precoz	29,52 (31)	22,73 (5)	
Avanzada	70,48 (74)	77,27 (17)	
TARV [§]			0,426
Sin TARV	14,29 (15)	18,18 (4)	
Con TARV	85,71 (90)	81,82 (18)	
Años con VIH			0,392
≤ 5 años	48,57 (51)	54,55 (12)	
> 5 años	51,43 (54)	45,45 (10)	
Carga Viral			0,360
Detectable	34,29 (36)	40,91 (9)	
Indetectable	65,71 (69)	12,38 (13)	
Recuento CD4 [§]			0,017
> 200 céls/mm ³	10,58 (11)	31,82 (7)	
≤ 200 céls/mm ³	89,42 (93)	68,18 (15)	
Co-infección Virus Hepatitis B	4,76 (5)	22,73 (5)	0,014
Co-infección Virus Hepatitis C	3,11 (2)	0,00 (0)	-
Infecciones oportunistas:			
<i>Candida</i> sp	56,19 (59)	68,18 (15)	0,213
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	40,00 (42)	40,91 (9)	0,559
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	24,76 (26)	22,73 (5)	0,541
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7,62 (8)	13,64 (3)	0,291
<i>Toxoplasma gondii</i>	3,81 (4)	9,09 (2)	0,278
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3,81 (4)	4,55 (1)	0,620
Citomegalovirus	0,95 (1)	4,55 (1)	0,318

^YGrupo Eutiroideo: Sujetos con pruebas de función tiroidea normal. [†]Grupo Distiroideo: Sujetos con alteración en las pruebas de función tiroidea. [‡]Etapa VIH: Etapa de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana según clasificación CDC 1993 (*Centers for Disease Control and Prevention*), se considera precoz a las etapas A1, A2, B1, B2 y avanzada a las etapas A3, B3 y C. [§]TARV: Terapia antirretroviral. ^{||}Carga Viral: Se considera detectable una carga viral ≥ 80 copias e indetectable una carga viral < 80 copias. [§]Recuento CD4: Recuento de linfocitos CD4, esta determinación estaba disponible sólo en 104 individuos del Grupo Eutiroideo, por lo que se utilizó este n para los cálculos.

Tabla 4. Análisis de los agentes antirretrovirales usados en el tratamiento de los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, como factores de riesgo para disfunción tiroidea

Agentes antirretrovirales	Grupo Eutiroideo ^Y n = 90 % (n)	Grupo Distiroideo [†] n = 18 % (n)	p
Lamivudina	83,33 (75)	94,44 (17)	0,204
Efavirenz	52,22 (47)	44,44 (8)	0,365
Kaletra	25,56 (23)	33,33 (6)	0,340
Nevirapina	13,33 (12)	16,67 (3)	0,482
Didanosina	13,33 (12)	0,00 (0)	-
Estavudina	6,67 (6)	0,00 (0)	-
Atazanavir	4,44 (4)	5,56 (1)	0,587
Raltegravir	4,44 (4)	0,00 (0)	-

^YGrupo Eutiroideo: Sujetos con pruebas de función tiroidea normal. [†]Grupo Distiroideo: Sujetos con alteración en las pruebas de función tiroidea.

Discusión

La prevalencia de alteraciones tiroideas encontrada en pacientes infectados con VIH (17,32%) fue levemente mayor que la reportada por otros autores^{1,7,9}, quienes describen disfunción tiroidea en 16%, sin embargo, es menor que la descrita para población chilena en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 (19,4%)³³. Esto podría explicarse debido al nivel de corte de TSH que en nuestro estudio fue mayor (4,5 μ IU/ml) que el utilizado en la ENS (4,2 μ IU/ml).

Las dos condiciones más frecuentes encontradas en estos pacientes fueron el hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia aislada, lo que es concordante con lo publicado hasta ahora^{7,9,14,34}.

La hipotiroxinemia aislada es una condición descrita en pacientes infectados con el VIH^{7,9,14}, cuya etiopatogenia podría deberse a una alteración en la regulación central del eje tiroideo, a nivel hipotálamo-hipofisiaria, donde la secreción de TSH sería inapropiadamente normal para la baja concentración plasmática de tiroxina³⁴. Otra teoría se relaciona con las dificultades propias de la técnica de laboratorio utilizada en la determinación de T4L³⁵, donde se podría plantear la probable interferencia de los fármacos antirretrovirales con el ensayo de laboratorio. Recientemente se ha planteado que esta respuesta podría corresponder a un mecanismo adaptativo normal en períodos de alta exigencia³⁶.

La ausencia de anticuerpos antitiroideos en estos pacientes apoyaría la hipótesis de que la etiología del compromiso tiroideo es por un mecanismo distinto a la autoinmunidad^{17,36,37}, sin embargo, la determinación de anticuerpos se realizó en un número muy limitado de pacientes (12 sujetos), lo que no permite concluir al respecto.

La falta de asociación de la disfunción tiroidea a síntomas manifiestos podría reflejar que las alteraciones encontradas corresponden, en su mayoría, a un espectro subclínico. También podría plantearse que la sintomatología propia de las alteraciones tiroideas, siendo inespecíficas, estarían mimetizadas con las manifestaciones propias de la infección por VIH en etapas avanzadas, como era la mayoría de los individuos en esta muestra.

Respecto a los factores de riesgo para presentar alteración de la función tiroidea, se encontró una asociación entre disfunción tiroidea y recuento de linfocitos CD4 bajo (≤ 200 células/mm³), lo que es

concordante con lo descrito por otros autores^{22,23} y podría estar relacionada a lo avanzado de la enfermedad retroviral. Sin embargo, esta asociación no se confirmó al evaluar los valores de TSH como variable continua, tampoco se encontró una correlación entre valores de TSH y recuento de linfocitos CD4, lo que podría explicarse debido a que más de 40% de los pacientes con disfunción tiroidea tuvieron TSH normal o baja, vale decir, hipotiroxinemia aislada e hipertiroidismo, respectivamente.

La co-infección por virus de hepatitis B fue más frecuente en los pacientes con disfunción tiroidea, lo que constituye un hallazgo difícil de interpretar, ya que no existen reportes de mayor frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes con infección por virus de hepatitis B, excepto en un estudio de pacientes co-infectados con virus de hepatitis C, que reciben terapia con interferón alfa y que presentan anticuerpos antitiroideos elevados.

El resto de los factores de riesgo evaluados no se asoció a mayor frecuencia de disfunción tiroidea.

La indicación de exámenes de tamizaje en sujetos asintomáticos es controvertida, pero ha sido recomendada por algunos autores^{7,9,15,17,20,21}, debido al beneficio clínico potencial del tratamiento en pacientes con disminución de la función tiroidea y, también, debido a que podría servir como marcador indirecto de la progresión de la infección por VIH^{15,16,19,39}.

En suma, aun cuando no se logró demostrar una mayor prevalencia de hipotiroidismo en este grupo de pacientes respecto a la población general, consideramos recomendable monitorizar la función tiroidea en estos sujetos, ya que las manifestaciones clínicas de la disfunción tiroidea no son específicas y estas alteraciones podrían deteriorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH a largo plazo.

Agradecimientos: Al equipo del Programa VIH/SIDA por el interés y la colaboración en el desarrollo de esta investigación, sin lo cual no habría sido posible. Nuestros agradecimientos por la valiosa cooperación y asesoría prestada por los bioquímicos del Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, Dras. Andrea Álvarez y Mónica Arévalo, así como también al personal de dicho Laboratorio. A la Dra. Victoria Novik A, Profesor Auxiliar de la

Cátedra de Medicina Interna del Hospital Gustavo Fricke, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, le agradecemos la revisión del manuscrito.

Referencias:

- Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, Rémi JP, Barrier JH, Grolleau JY. Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991; 5: 729-33.
- Fontes R, Vangeloti A, Pires ML, Lima MB, Dimetz T, Faulhaber M, et al. Endocrine disorders in Brazilian patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: S137-41.
- Highleyman, L. HIV and hormones. *BETA* 2004; 16: 34-44.
- Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 384-92.
- Anisman H, Baines MG, Berczi I, Bernstein CN, Blennerhassett MG, Gorczynski RM, et al. Neuroimmune mechanisms in health and disease: 2. Disease. *CMAJ* 1996; 155: 1075-82.
- Koutkia P, Mylonakis E, Levin RM. Human immunodeficiency virus infection and the thyroid. *Thyroid* 2002; 12: 577-82.
- Beltrán S, Lescure FX, Desaillood R, Douadi Y, Smail A, El Esper I, et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 579-83.
- Grappin M, Piroth L, Verges B, Sgro C, Mack G, Buisson M, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1070-2.
- Ketsamathi C, Jongjaroenprasert W, Chailurkit LO, Udomsubpayakul U, Kiertiburanakul S. Prevalence of thyroid dysfunction in Thai HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2006; 4: 463-7.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2002; 31: 361-3.
- Bourdoux PP, De Wit SA, Servais GM, Clumeck N, Bonnyns MA. Biochemical thyroid profile in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thyroid* 1991; 1: 147-9.
- Lima MK, Freitas LL, Montandon C, Filho DC, Silva-Vergara ML. The Thyroid in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Endocr Pathol* 1998; 9: 217-23.
- Madge S, Smith CJ, Lampe FC, Thomas M, Johnson MA, Youle M, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. *HIV Med* 2007; 8: 22-7.
- Parsa AA, Bhangoo A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14: 127-31.
- Ezeala CC, Chukwurah E. Hypothyroxinemia in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Cent Afr J Med* 1994; 40: 226-9.
- Lambert M. Thyroid dysfunction in HIV infection. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 825-35.
- Noureldeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients. *Toxicol Ind Health* 2014; 30: 919-25.
- Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 403-13.
- Sinha U, Sengupta N, Mukhopadhyay P, Sinha K. Human immunodeficiency virus endocrinopathy. *Indian J Endocr Metab* 2011; 15: 251-60.
- Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovigu C, Solinas P, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 375-83.
- Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, Tordato F, Tincati C, Cicconi P, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1086-9.
- Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS* 2003; 17: 763-5.
- Dev N, Sahoo R, Kulshreshtha B, Gadpayle AK, Sharma SC. Prevalence of thyroid dysfunction and its correlation with CD4 count in newly diagnosed HIV-positive adults -a cross-sectional study. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 965-70.
- Abelleira E, De Cross GA, Pitoia F. Disfuncion tiroidea en adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 315-20.
- Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 98-106.
- Jubault V, Penfornis A, Schillo F, Hoen B, Izembart M, Timsit J, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration

- in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4254-7.
27. Visković K, Stemberger L, Brnić Z, Begovac J. Repeated presentation of Graves' disease as a manifestation of immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient taking HAART: case report. *Acta Clin Croat* 2013; 52: 125-7.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 42 (RR-17): 1-19.
 29. Ministerio de Salud. Guía Clínica Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida. VIH/SIDA. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
 30. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9.
 31. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer* 2000; 88: 2164-71.
 32. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-69.
 33. Ministerio de Salud. Segunda Encuesta Nacional de Salud, <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7b-c28b64dfe040010165012d23.pdf> Consultado el 25 de octubre de 2015.
 34. Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 488-94.
 35. Dufour, DR. Laboratory Test of Thyroid Function: Uses and Limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 579-94.
 36. Beltran S, Lescure FX, El Esper I, Schmit JL, Desailoud R. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients is not an autoimmune disease. *Horm Res* 2006; 66: 21-6.
 37. Quirino T, Bongiovanni M, Ricci E, Chebat E, Carradori S, Martinelli C, et al. Hypothyroidism in HIV-Infected Patients Who Have or Have Not Received HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 596-7.
 38. Orságová I, Rožnovský L, Petroušová L, Konečná M, Kabieszová L, Šafarčík K, et al. Dysfunkce štítné žlázy během interferonu alfa v léčbě chronické hepatitidy B a C-dvacet let zkušeností. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2014; 20: 92-7.
 39. Jain G, Devpura G, Gupta BS. Abnormalities in the thyroid function tests as surrogate marker of advancing HIV infection in infected adults. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 508-10.