



El Hipotiroidismo Subclínico en la Enfermedad Renal Crónica

*Trabajo Final de Investigación
Especialidad en Bioquímica Clínica
Área Endocrinología*

AUTOR: BQCA. CRISTINA BEATRIZ AGUIRRE

DIRECTOR: BQCA. MGTER. SUSANA CASTILLO RASCÓN

CO DIRECTOR: DRA. MARIEL HASEITEL

Año: 2016

INDICE

Resumen.....	Pág. 3
Introducción.....	Pág. 4
Objetivos.....	Pág. 9
Materiales y Métodos.....	Pág. 11
Resultados.....	Pág. 15
Discusión.....	Pág. 19
Conclusión.....	Pág. 21
Bibliografía.....	Pág. 22
Anexo 1.....	Pág. 25

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer a mi directora de tesis, Bqca. Mgter Susana Castillo Rascón, por su tiempo, su paciencia y su acompañamiento en este camino arduo y lleno de dificultades, para que este trabajo llegue a finalizarse.

Además agradezco a mi codirectora, Dra. Mariel Haseitel, por su buena predisposición e importantes aportes realizados.

Agradezco a mis colegas Bioquímicas, Andrea, Carolina y Mariana, por su colaboración con los pacientes incluidos en el trabajo.

A Ana Clara, que me ayudó en la búsqueda de pacientes, y día a día me acompañó sin más no sea para escucharme.

También agradezco a toda mi familia, y en especial a Ariel, Abby, y Gisela por el apoyo incondicional, el amor y la paciencia; gracias a ellos que me alientan siempre a seguir superándome a pesar de las adversidades.

RESUMEN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se caracteriza por una reducción del filtrado glomerular y es reconocida como un importante problema de salud pública. El Hipotiroidismo Subclínico (HSC) se puede presentar con baja tasa de filtrado glomerular y cuando se vuelve más severo, puede reducir la función cardíaca y conducir a empeoramiento progresivo de la función renal. Así, la presencia de HSC en pacientes con ERC puede ser un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal. Este estudio tiene como objetivos: 1) Determinar la frecuencia del HSC en pacientes con ERC y 2) Evaluar los cambios en la función renal de pacientes con ERC e HSC, luego del tratamiento con levotiroxina. En el mismo, se incluyeron pacientes de ambos sexos, entre 20 y 70 años de edad, con factores de riesgo para la ERC, que concurrieron a los consultorios de distintos centros de atención primaria de salud (CAPS) y hospitales de Posadas, Misiones. Fueron excluidos los individuos diabéticos, hipertensos o con diagnóstico previo de enfermedad tiroidea o renal. La creatinina sérica se realizó por método colorimétrico, cinético, de Jaffé modificado, en el autoanalizador Dimension RXL Max Siemens; TSH y T4L fueron medidas por quimioluminiscencia en el autoanalizador Centaur XP Siemens. Se consideró ERC un índice de filtrado glomerular $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e HSC una TSH $>4,940 \text{ mUI/ml}$ y T4L en rango normal. Se estudiaron en total 182 pacientes de ambos sexos (58% mujeres), 99 individuos con ERC y un grupo control constituido por 83 individuos sin ERC. El 28,3% de los individuos con ERC presentaron HSC, mientras que en el grupo control la frecuencia de HSC fue del 14,5% ($p = 0,025$). Los pacientes que presentaron ERC e HSC fueron derivados al servicio de endocrinología del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga para evaluar la necesidad de tratamiento de la patología tiroidea. De los 28 pacientes con ERC e HSC, solamente 4 cumplieron con esta etapa. Después de tres meses de tratamiento, se re evaluó la función renal, observando en todos los pacientes una disminución en los niveles de creatinina sérica y aumento del índice de filtrado glomerular. En base a estos hallazgos se podría recomendar el estudio de la función tiroidea a todo paciente con ERC de causa desconocida considerando al HSC entre las posibles causas de deterioro de la función renal.

INTRODUCCION

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial. La manifestación más grave de la enfermedad renal es la insuficiencia renal crónica terminal que lleva al paciente a la necesidad de terapia de sustitución renal como diálisis crónica (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o trasplante renal. A pesar de que se cuenta con estrategias de probada efectividad para su prevención y detección precoz, frecuentemente no es reconocida hasta los estadios terminales de la enfermedad que requieren tratamiento sustitutivo o trasplante renal, con la consiguiente carga de morbilidad, deterioro de la calidad de vida, años de vida perdidos y costos crecientes. Se estima que en la población general, un 16,9% de los mayores de 20 años padecen este problema de salud. Estudios en Argentina demuestran cifras similares. Mediante datos registrados en el Sistema Nacional de Trasplantes (SINTRA), se encuentra en aumento el número de pacientes en tratamiento con diálisis, así como el número de trasplantes renales. Según los registros de dicho organismo nacional, en la provincia de Misiones se observa una incidencia de 126 pacientes en diálisis por millón de habitantes ⁽¹⁾.

Existen evidencias de que el tratamiento precoz de la enfermedad renal puede prevenir o retrasar la progresión a estadios más graves, sus complicaciones, así como disminuir el riesgo asociado a la enfermedad cardiovascular ^(1,2).

De acuerdo a la clasificación de las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁽³⁾ la ERC se clasifica en 5 estadios:

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica.

Estadio	Descripción	VFG ml/min/1,73 m ²
1	Daño renal* con función renal normal o elevación del FG.	> o = 90
2	Daño renal con leve disminución del FG	60-89
3	Moderada disminución del FG	30-59
4	Severa disminución de la función renal	15-29
5	Insuficiencia renal	<15 o diálisis

*Fuente: Guía de Práctica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención⁽³⁾. *Daño renal mayor o igual a 3 meses. FG=Filtrado Glomerular. VFG=Volumen de Filtrado Glomerular o IFG.*

Se recomienda el rastreo anual de ERC en la población que presente factores de riesgo como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, antecedentes de infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular o arteriopatía periférica, hábito tabáquico, consumo habitual de drogas potencialmente nefrotóxicas (AINES), exposición crónica a metales pesados, antecedentes de patologías obstructivas urológicas, patologías sistémicas que pueden afectar al riñón como lupus eritematoso sistémico u otras y antecedentes personales o familiares de enfermedad renal ^(1,2).

Según estudios realizados en Estados Unidos, muchos pacientes con ERC tienen reducciones leves de la función tiroidea, una condición que se acentúa a medida que disminuye la función renal ⁽⁴⁾.

La afectación más común asociada al hipotiroidismo es la elevación de los niveles séricos de creatinina, la disminución del flujo plasmático renal y la reducción del filtrado glomerular. La elevación de los niveles séricos de creatinina también se ha descrito asociada a hipotiroidismo subclínico ⁽⁵⁾. Varias publicaciones muestran una prevalencia aumentada de HSC y clínico en personas con ERC ⁽⁴⁻⁷⁾. A la inversa, existen escasas publicaciones que reflejan el impacto del HSC sobre la función renal de individuos sanos ^(8,9).

El HSC hace referencia a la expresión de cambios sutiles en la función tiroidea sin que se presenten manifestaciones clínicas específicas. Se caracteriza por la presencia de valores elevados de tirotrópina (TSH) y valores normales de hormonas tiroideas, habiéndose descartado otras causas de TSH elevada ^(4,10,11).

Se podría decir, por lo tanto, que el HSC es un concepto bioquímico; sin embargo, existe controversia en cuanto a la definición de esta patología, ya que algunos autores consideran que se presenta cuando las cifras de TSH superan los valores de referencia, mientras que otros consideran que dichos valores deben ser superiores a 5 mU/l. La presencia de anticuerpos antitiroideos, sobre todo antiperoxidasa (ATPO) es imprescindible para otros autores ^(4,6,10).

La importancia del diagnóstico oportuno y eventual tratamiento del HSC radica en la posibilidad de estos pacientes de evolucionar a hipotiroidismo franco, siendo esta probabilidad mayor en aquellos que presenten un nivel de TSH mayor a 10 mU/l,

edad avanzada, ATPO positivos, y en aquellos que presentan antecedentes de enfermedad tiroidea o tratamientos antitiroideos previos.

En nuestro país existen pocas evidencias cuantitativas acerca de la prevalencia del HSC, sin embargo estudios realizados en otros países muestran que en la población general varía entre el 4,3 y 9,5%, siendo más frecuente en mujeres mayores de 65 años. Este amplio rango de presentación podría deberse al nivel de corte utilizado para definir el HSC, y diferencias en edad, sexo e ingesta de yodo de las poblaciones estudiadas ^(8,11). Otros factores que influyen en menor cuantía en la prevalencia del HSC son la diabetes mellitus tipo 1, la historia familiar de enfermedad tiroidea y la historia de cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia externa ⁽¹⁰⁾.

Algunos autores afirman que las anomalías que se presentan en pacientes con HSC, además de representar un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, podrían estar implicadas en la progresión de la enfermedad renal ^(4,9). Sin embargo, actualmente no se dispone de recomendaciones sobre el tratamiento del HSC en pacientes con enfermedad renal crónica.

Otras publicaciones tratan sobre casos clínicos puntuales, en los cuales el paciente presenta ERC e HSC y se muestra una mejoría de la función renal luego del tratamiento oportuno con levotiroxina ^(1,3). Asimismo, en otro estudio realizado en Argentina, se observa el impacto pre y postratamiento con levotiroxina, expresado como mejoría en las tasas medias de filtrado glomerular estimado ⁽⁵⁾.

A pesar de lo expuesto, son pocos los estudios que evalúan la relación entre elevaciones leves de la TSH en pacientes con enfermedad renal y la posibilidad de tratarlos con reemplazo de la hormona tiroidea. El estudio de la función tiroidea en el proceso diagnóstico de insuficiencia renal de causa no confirmada es al menos recomendable, considerando al Hipotiroidismo ya sea subclínico o manifiesto, entre las posibles causas de deterioro de la función renal ⁽⁵⁻⁷⁾.

En las primeras etapas de la disfunción tiroidea, una anormalidad en la TSH precederá a una anormalidad en la tiroxina libre (T4L), ya que la TSH responde exponencialmente a cambios sutiles de la T4L que aún se halla dentro de los límites de referencia de la población ⁽⁷⁾.

Los valores de TSH resultan equívocos para el diagnóstico durante los períodos transitorios de estado tiroideo inestable, como el que se presenta en la fase temprana del tratamiento para el hiper o el hipotiroidismo, o en el cambio de dosis de levotiroxina. Se necesitan entre 6 y 12 semanas para que la TSH hipofisaria se reequilibre de acuerdo al nuevo estado de hormonas tiroideas. Estos períodos de estado tiroideo inestable también pueden presentarse luego de una tiroiditis, incluyendo la tiroiditis post parto durante la cual es posible observar discordancia entre TSH y T4L⁽⁷⁾.

Al momento del diagnóstico, es necesario diferenciar el HSC de otras situaciones que también cursan con elevación de la concentración de TSH, no secundario a déficit de hormonas tiroideas (ajuste reciente en la dosis de levotiroxina, o en los que no toman correctamente la medicación, fase de recuperación de una enfermedad grave no tiroidea, Insuficiencia Suprarrenal Primaria no tratada, inyecciones de TSH recombinante y anticuerpos heterófilos)⁽¹⁰⁾.

Por lo tanto, cuando se investiga la causa de un valor anormal de TSH en presencia de una T4L en el rango normal, es importante reconocer que la TSH es una hormona lábil y sujeta a influencias hipofisarias no tiroideas (glucocorticoides, somatostatina, dopamina, etc.) que pueden alterar la relación TSH/T4L.

El mecanismo fisiopatogénico adjudicado a la baja tasa de filtrado glomerular asociado al HSC, obedece a la ocurrencia de un compromiso hemodinámico sistémico o local y a la acción de las hormonas tiroideas a nivel de los túbulos renales.

Los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, angiotensina II (AT II) y aldosterona se hallan fuertemente relacionados con los niveles de hormonas tiroideas. El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) regula los cambios hemodinámicos, estructurales y funcionales en el sistema renal y cardiovascular observados en desordenes tiroideos⁽¹⁸⁾. Aunque el riñón representa el principal sitio de síntesis de renina, las hormonas tiroideas podrían regular el SRAA⁽¹⁸⁾.

Estudios realizados en animales hipotiroideos mostraron un mecanismo adaptativo de vasoconstricción pre glomerular en respuesta a la sobrecarga del filtrado debido a la deficiencia de sodio y reabsorción de agua en las células epiteliales del túbulo

proximal. Además, el hipotiroidismo produce una reducción de la expresión de varios vasodilatadores glomerulares incluyendo el factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que contribuyen a la reducción de la tasa de filtración glomerular ⁽¹⁸⁾.

Las hormonas tiroideas participan en el desarrollo de muchos sistemas de cotransporte en los túbulos renales, incluyendo el cotransportador renal de sodio y fosfato, intercambiador cortical de sodio – hidrogenión y la bomba de sodio – potasio adenosin trifosfatasa. En consecuencia, gran parte de los transportadores tubulares de iones se ven influenciados por desórdenes tiroideos ⁽¹⁸⁾.

La etiología de los desórdenes tiroideos en pacientes con ERC es multifactorial y aún no ha sido dilucidada en profundidad. El riñón se halla implicado en la producción local de T₃ por conversión a partir de tiroxina (T₄) a través de la enzima 5' desiodinasa (D1). Los niveles circulantes y en tejidos de T₃ son bajos en la ERC progresiva debido a una actividad reducida de la enzima D1. Otros factores que contribuyen a alterar la deiodinación de T₃ son la desnutrición y la acidosis metabólica. El yodo inorgánico se acumula en los estadios avanzados de ERC debido a una excreción renal reducida, dando lugar a una alteración en la síntesis de la hormona tiroidea. Una respuesta de TSH anormal a la hormona liberadora de tirotropina debido a las toxinas urémicas, contribuye a la disfunción de la tiroides. Por otra parte, varias toxinas urémicas en combinación con acidosis metabólica crónica y heparina utilizada en hemodiálisis como anticoagulante, inhiben la unión de T₄ a su proteína de transporte. La edad avanzada, infección por hepatitis C, la inflamación crónica y las drogas, tales como amiodarona, esteroides o beta bloqueadores también han sido implicados ⁽¹⁸⁾.

OBJETIVOS

- 1) Determinar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con enfermedad renal que concurren a distintos CAPS y hospitales de la ciudad de Posadas, Misiones.
- 2) Evaluar los cambios en la función renal de pacientes con enfermedad renal crónica e hipotiroidismo subclínico, luego del tratamiento con levotiroxina.

MATERIALES Y METODOS

Definiciones teóricas de las variables

En el presente trabajo se consideraron dos variables, las cuales se definen a continuación:

‣ El hipotiroidismo subclínico queda definido cuando se presentan cambios sutiles en la función tiroidea sin que se presenten manifestaciones clínicas específicas, y se pone de manifiesto cuando se observan valores elevados de TSH con valores normales de hormonas tiroideas, habiéndose descartado otras causas de TSH elevada.

‣ La enfermedad renal crónica se define por la presencia de daño renal por un periodo mayor a 3 meses, evidenciado por alteraciones de la función renal, es decir por un IFGe (índice de filtrado glomerular estimado) o medido menor a 60 ml/min/1,73 m² o por la presencia de marcadores de daño renal (anormalidades en el sedimento urinario o anomalías estructurales detectadas por medio de estudios de imágenes o biopsia que documente anormalidades).

Tipo de estudio y diseño

Estudio analítico, descriptivo, observacional en una primera etapa y analítico, experimental en la última.

Población

a. Universo o población objetivo

Pacientes adultos que asistieron a los consultorios externos del CAPS de Yacyreta, Hospital Favalaro, Hospital de Fátima y Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga de la ciudad de Posadas, desde el 1ro de noviembre de 2015 al 1ro de

junio de 2016 y que fueron derivados al Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones para la realización de análisis clínicos.

Todos los pacientes pertenecían al programa Incluir Salud y presentaban factores de riesgo para ERC (antecedentes de infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular o arteriopatía periférica, hábito tabáquico, consumo habitual de drogas potencialmente nefrotóxicas, exposición crónica a metales pesados, antecedentes de patologías obstructivas urológicas, patologías sistémicas que pueden afectar al riñón como lupus eritematoso sistémico u otras y antecedentes familiares de enfermedad renal, de diabetes o de hipertensión).

b. Unidad de análisis. Criterios de inclusión y exclusión

El grupo en estudio estuvo constituido por 99 pacientes de ambos sexos, entre 20 y 70 años de edad y que presentaron un IFGe $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

También se evaluó un subgrupo de 83 pacientes con factores de riesgo para ERC pero sin ERC ($\text{IGF} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) considerado como grupo control, en el mismo rango de edad que el grupo en estudio.

Fueron excluidos los pacientes amputados, embarazadas, desnutridos (índice de masa corporal: $\text{IMC} \leq 18$), con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40$), diabéticos, hipertensos o con diagnóstico previo de patología tiroidea o renal.

Análisis bioquímicos

La toma de muestra sanguínea para los análisis químicos y hormonales se realizó por punción venosa con ayuno de 8 hs antes de las 9 de la mañana.

Función renal

La determinación de creatinina sérica se realizó por método colorimétrico, cinético, de Jaffé modificado, en el equipo automatizado *Dimension RXL Max Siemens*. El coeficiente de variación inter ensayo (CVi) fue de 2,3% para el nivel normal y 1,9% para el nivel alto.

Con el valor de creatinina sérica se calculó el IFGe utilizando la fórmula del MDRD-4 (Modification of Diet of Renal Disease):

$IFGe = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,7402 \text{ si es mujer}) \times (1,203 \text{ si es de raza negra})$.

La presencia de enfermedad renal quedó definida por un valor de IFGe <60 ml/min/1,73m².

Categorías de la variable:

(0) Sin enfermedad renal (IFGe ≥60 ml/min/1,73m²)

(1) Con enfermedad renal (IFGe <60 ml/min/1,73m²)

Función tiroidea

Las determinaciones hormonales de TSH y T4L fueron medidas por quimioluminiscencia en el equipo automatizado *Centaur XP Siemens Diagnostics*. El CVi para TSH fue de 7,8% para el nivel bajo, de 8,1% para el nivel normal, y 8,9% para el nivel alto. El CVi para T4L fue de 5,9% para el nivel bajo, 7,5% para el nivel normal y 7,8% para el nivel alto.

La *función tiroidea* se evaluó a través de la medición de TSH (valor de referencia: 0,350 – 4,940 mUI/ml) y T4L (valor de referencia: 0,80 - 1,90 ng/dl).

El criterio diagnóstico de hipotiroidismo subclínico quedó definido por TSH >4,940 mUI/ml y T4L en rango normal (0,80–1,90 ng/dl).

Categorías de la variable:

(0) Sin HSC (TSH y T4L dentro de los valores de referencia)

(1) Con HSC (TSH >4,940 mUI/ml y T4L dentro de los valores de referencia)

El control de calidad interno se realizó con sueros comerciales (BIORAD) y el externo a través de la Fundación Bioquímica Argentina y el CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas).

Todos aquellos pacientes que presentaron enfermedad renal y que fueron diagnosticados con HSC al momento de la consulta, fueron citados al área de endocrinología del Hospital Escuela de Agudos “Dr. Ramón Madariaga”, para evaluar la necesidad de tratamiento con levotiroxina.

Generalmente, se logra un estado eutiroides en los adultos con una dosis promedio de levotiroxina de 1,6 µg/kg de peso corporal/día ⁽⁶⁾. La dosis inicial y el período de tiempo para alcanzar el reemplazo completo se debe personalizar en función de la edad, el peso y el estado cardíaco del paciente. Normalmente, la dosis inicial de levotiroxina es de 50-100 µg diarios⁽⁶⁾.

La determinación de TSH sérica después de seis semanas indica la necesidad de ajuste de dosis con aumentos de 25 a 50 µg. Un nivel de TSH sérica en rango normal (0,350 – 4,940 mUI/L) generalmente se considera el objetivo terapéutico óptimo para una dosis estándar de reemplazo con levotiroxina para el hipotiroidismo primario. La TSH demora en re-equilibrarse luego de una nueva dosis de tiroxina, por lo que se necesitan entre 6 a 8 semanas antes de volver a evaluar la TSH después de un cambio de dosis o cambio de marca comercial de levotiroxina ⁽⁶⁾.

Estos pacientes fueron citados a las seis semanas del diagnóstico, al área de endocrinología y al laboratorio para control del tratamiento y fueron citados nuevamente a las seis semanas posteriores para la re evaluación de la función renal y tiroidea.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados, las variables fueron tratadas como categóricas. En la comparación entre el grupo en estudio y el grupo control se utilizó el test de Chi cuadrado en el programa Statgraphics Centurión XV.II. Para evaluar los cambios en la función renal luego del tratamiento con levotiroxina se utilizó la prueba de Wilcoxon de los rangos con signos para muestras relacionadas en el programa SPSS 11.5. En ambos casos se consideró como variación significativa un p valor < 0,05.

Procedimientos para garantizar los aspectos éticos del trabajo

Con la debida autorización del profesional responsable del programa Incluir Salud, se utilizaron los datos y las historias clínicas de dicho grupo de pacientes. A su vez, se contó con la aprobación y apoyo de la dirección ejecutiva del LACMI para la toma de muestra y procesamiento de las mismas en dicho nosocomio. Posteriormente, la médica responsable del servicio de endocrinología estuvo a cargo de la consulta de pacientes en el Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, contando con el correspondiente consentimiento de este hospital.

Con el fin de dar cumplimiento al primer objetivo, se dispuso del consentimiento informado N°1, el cual firmaron todos los pacientes que fueron incluidos en el trabajo. Asimismo, aquellos pacientes que reunieron los criterios para dar cumplimiento al segundo objetivo del presente trabajo, firmaron además el consentimiento informado N°2 cuando fueron citados para la consulta con endocrinología (Ver Anexo 1).

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio pacientes de ambos sexos, de 20 a 70 años de edad. Las características de la muestra estudiada se presentan en la Tabla Nro 2.

Tabla Nro 2: Características del grupo en estudio y el grupo control.

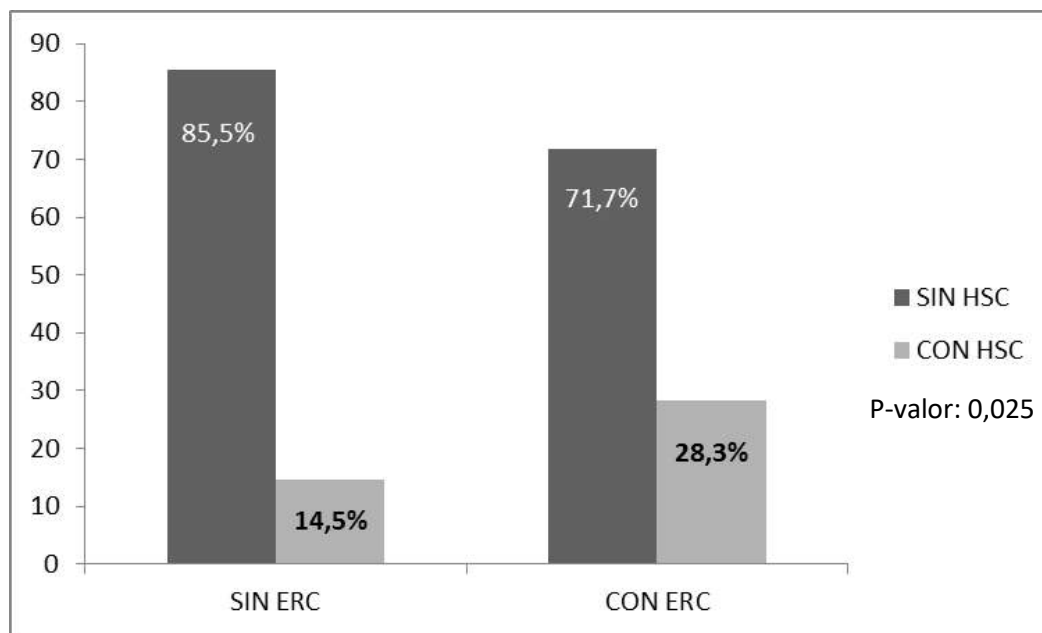
		Con ERC	Sin ERC	Total
Edad (años)		M:55 (RIQ: 48-60)	M:50 (RIQ:42-57)	M:51 (RIQ:46-59)
Sexo	Hombres	52	25	77 (42%)
	Mujeres	47	58	105 (58%)
Total		99	83	182 (100%)

M: mediana RIQ: rango intercuartílico

De los 83 pacientes sin ERC, 87% se hallaron en el estadio 1 ($\text{IFG} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) y 13% en el estadio 2 ($\text{IFG } 60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) según la clasificación de ERC de las guías KDIGO. De los 99 pacientes con ERC, el 91% se encontraba en el estadio 3 ($\text{IFG } 30-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$), mientras que el 9% restante en el estadio 4 ($\text{IFG } 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

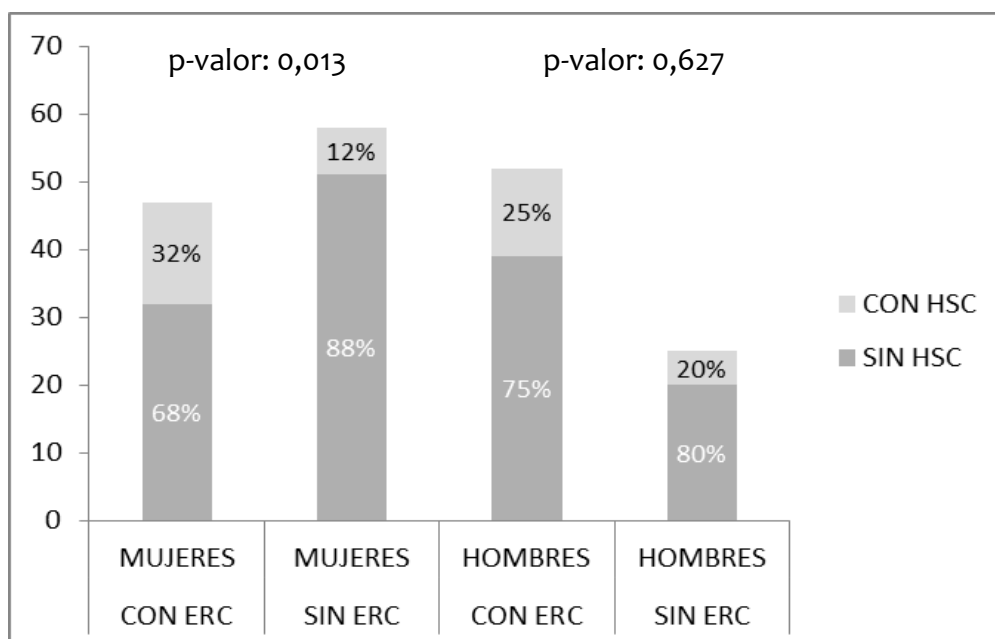
Como se puede observar en la Figura 1, de los 99 pacientes que presentaron ERC, 28 de ellos presentaron HSC, lo que corresponde a 28,3% de los mismos. Entre los 83 pacientes que no presentaron ERC, solamente 12 de ellos (14,5%) presentaron en forma concomitante HSC. Al aplicar el test de Chi cuadrado, el valor-p obtenido fue 0,025 ($p < 0,05$). Por lo tanto podemos decir que existen diferencias significativas en la frecuencia de HSC entre los grupos estudiados con un nivel de confianza del 95,0%.

Figura 1: Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con y sin ERC



En la figura 2 se observan los resultados al discriminar por sexo. En las mujeres evaluadas se hallaron diferencias significativas ($p = 0,013$) en la frecuencia de HSC entre las pacientes con y sin ERC. No obstante, en los hombres no se hallaron diferencias significativas ($p = 0,627$), observándose una frecuencia similar entre los pacientes con y sin ERC.

Figura 2: Pacientes con y sin HSC y ERC, según sexo.



Para dar respuesta al segundo objetivo planteado, todos los pacientes con ERC e HSC diagnosticados al momento de la consulta, concurren al área de endocrinología del Hospital Escuela de Agudos "Dr. Ramón Madariaga". De los 28 pacientes con ERC e HSC, solo cuatro mujeres continuaron con el seguimiento, mostrándose los hallazgos en la tabla Nro 3.

Tabla Nro 3. Resultados de los pacientes con ERC e HSC antes y después del tratamiento con levotiroxina.

Paciente	1		2		3		4	
Edad	58		43		60		64	
Antecedentes	Familiares directos con diabetes		Desconoce tiroideopatías		Cefaleas, madre con HTA		Enolismo, tabaquismo	
Dosis de levotiroxina (ug/día)	50		50		50 x 5 25 x 2 *		25	
Tratamiento	pre	pos	pre	pos	pre	pos	pre	pos
TSH (uU/ml)	7,44	1,07	8,55	0,75	6,46	1,85	6,51	1,14
T4L (ng/dl)	0,86	-	0,90	-	0,90	-	0,90	-
Cre (mg/dl)	1,03	0,62	1,10	0,73	1,10	0,80	1,05	0,99
IFGe(ml/min/1,73m ²)	58	99	58	95	54	80	53	56

Cre: Creatininemia; HTA: hipertensión arterial; IFGe : índice de filtrado glomerular estimado; * 50 ug/día por 5 días y 25 ug/día por 2 días.

El paciente 3 presentó al examen físico: tiroides de tamaño normal, palidez cutáneo mucosa generalizada y piel seca. Inicialmente se le indicó tratamiento con levotiroxina a 25 ug/día. Seis semanas después, se evaluó la función tiroidea presentando TSH: 5,38 uU/ml. Se realizó cambio de dosis con nuevo esquema: 50 ug/día por 5 días y 25 ug/día por 2 días. Tres meses después continúa con el mismo tratamiento y se reevalúa la función tiroidea y renal cuyos datos fueron presentados en la tabla Nro3.

Al analizar las variaciones de creatininemia e IFG antes y después del tratamiento con levotiroxina, se obtuvo un p-valor de 0,068 ($p < 0,05$) para las dos variables analizadas. Por lo que no se observan cambios significativos tanto en la creatinina como en el IFG de estos pacientes luego del tratamiento, según el test estadístico utilizado.

DISCUSIÓN

En la muestra en estudio se observó una frecuencia aumentada de HSC en pacientes con ERC con respecto al grupo control. Al discriminar por sexo, esta asociación se observó únicamente en el grupo de mujeres.

La presencia de HSC en pacientes con ERC puede ser un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y para la progresión de la enfermedad renal. Aunque aún no están claras la naturaleza y las consecuencias de la relación entre la función tiroidea y la disminución de la función renal, cuando el hipotiroidismo se vuelve más severo puede causar una reducción de la función cardíaca, lo que puede conducir a empeoramiento progresivo de la función renal ^(14,15).

En un estudio realizado por Chonchol y col. en el año 2008 en Colorado (Estados Unidos) ⁽⁴⁾, se observó una prevalencia de 9,5% de HSC en la población estudiada. Al analizar la relación entre HSC e IRC, se encuentra que el 17,9% de los pacientes con HSC (n=283) presentaron también ERC con IFG<60 ml/min/1,73m². Los autores concluyen que la prevalencia de ERC fue mayor en los individuos con HSC, que en aquellos que no presentaron HSC.

Avasthi y col. en un estudio realizado en India con 30 pacientes con ERC, muestra que 13 pacientes (43,33%) presentaron niveles elevados de TSH comparado con un grupo control sin ERC (n=30) en el cual solo dos (6,67%) presentaron niveles aumentados de TSH. Asimismo, muestran valores significativamente disminuidos de T₄ y T₄L en 12 de los pacientes con ERC, y en ninguno de los pacientes del grupo control ⁽¹⁹⁾.

Un estudio realizado por Khatiwada y col. en Nepal y publicado en el año 2015, refiere disfunción tiroidea en 38,6% de los pacientes con ERC (n=360), siendo la patología más común el HSC (27,2%), seguida del hipotiroidismo manifiesto (8,1%) e hipertiroidismo subclínico (3,3%) ⁽²⁰⁾.

Kim y col. en un estudio realizado en Korea entre los años 2005 y 2012, el cual incluyó 168 pacientes con ERC en estadios entre 2 y 4, reporta que el 24,4% de los mismos fueron diagnosticados con HSC ⁽¹⁶⁾.

La importancia de la detección temprana del HSC en los pacientes con ERC radica en la mayor probabilidad de evolucionar hacia hipotiroidismo franco, con las consecuencias que ello representa para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), sobre todo teniendo en cuenta que los pacientes con ERC tienen riesgo aumentado de ECV. Asimismo, la pérdida de la función renal en ERC progresa a etapas terminales, por lo que se requerirá de diálisis o trasplante renal. La frecuencia de progresión del HSC hacia la hipofunción clínica se presenta en el 5-20 % de aquellos pacientes con TSH elevada y que presentan además anticuerpos antitiroperoxidasa positivos, sobre todo en pacientes de edad avanzada ⁽¹⁷⁾.

Con respecto a los pacientes analizados antes y después de la instauración del tratamiento para el Hipotiroidismo Subclínico, en todos ellos se observa la recuperación del filtrado glomerular tras la corrección del hipotiroidismo diagnosticado; lo cual se ve reflejado en la disminución de la creatininemia y el aumento del IFGe. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de pacientes que completaron la segunda etapa del estudio y a que en uno de los pacientes estudiados, la disminución de creatinina se encuentra dentro del error total permitido para este analito (+15%) ⁽²²⁾.

Algunos autores, mostraron el efecto de la levotiroxina al aumentar el filtrado glomerular de pacientes hipotiroideos y la reducción del mismo al suspender la hormona tiroidea, así como el impacto pre y postratamiento expresado como mejoría en las tasas medias de IFGe ^(5,14).

Montenegro y col. en un estudio realizado en el año 1996 con 41 pacientes que presentaban hipotiroidismo primario, analizaron el IFGe y la creatininemia antes y después del tratamiento de reemplazo con hormonas tiroideas. El IFG inicialmente disminuido en todos los pacientes antes del tratamiento y la creatininemia elevada (en 22 de ellos) mejoraron luego del mismo ⁽¹⁴⁾.

Otro estudio realizado sobre 2 individuos con ERC, los cuales presentaban creatininemia y nitrógeno ureico aumentados, muestra que luego de 13 semanas de tratamiento con levotiroxina, los parámetros bioquímicos se normalizaron. Estos pacientes presentaban también miopatía ⁽¹⁵⁾.

Un estudio realizado en Corea del Sur entre los años 2005 y 2011, muestra que en 113 pacientes con ERC e HSC tratados con levotiroxina, se observa el aumento del IFG. Asimismo, sugiere que este tratamiento en estos pacientes podría retrasar la ERC hacia sus estadios terminales ⁽²¹⁾.

Como limitaciones planteadas en el presente estudio podemos mencionar el tamaño reducido de la muestra, en parte debido a los criterios de exclusión establecidos, ya que muchos de los pacientes que presentaban ERC, eran hipertensos. El problema principal se planteó en el seguimiento de los individuos, por la limitada comunicación con los mismos y la falta de concurrencia a la consulta con el servicio médico de endocrinología. También, algunos individuos no cumplieron correctamente con el tratamiento instaurado por el médico endocrinólogo o no asistieron a los controles de laboratorio programados.

CONCLUSIONES

En el grupo en estudio constituido por pacientes con ERC, la frecuencia de HSC hallada fue del 28%, mientras que en el grupo control fue del 14,5%. De los 28 pacientes con ERC e HSC solo 4 cumplieron con el tratamiento, los cuales mejoraron su función renal.

En base a los hallazgos y a la bibliografía consultada, se podría sugerir el estudio de la función tiroidea a todo paciente con ERC de causa desconocida, considerando al hipotiroidismo subclínico en el proceso diagnóstico de la enfermedad renal. También se debería tener en cuenta la posibilidad de tratar el HSC en pacientes que presentan ERC.

Bibliografía

- (1) Alemano G, Celia E, Cusumano A, Depine S, Greloni G, Inserra F, Rosa Diez G, Wasserman A, Zucchini A. Guía de Práctica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención. [online]. 2010. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000069cnt-2012-08-02_guia-prevencion-deteccion-precoz-enfermedad-renal-cronica-adultos.pdf
- (2) Acuña M, Canel O, Greco G, Jaime C, Procupet A, Kauffmann R, Weisman C. Manual de Consulta Rápida: Enfermedad Renal Crónica [online]. 2012. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/equipos-salud/pdf/2014-04_manual_bolsillo_enfermedad-renal-cronica.pdf.
- (3) Levey A., Eckardt K. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kindey Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International, 2005; 67:2089-2100.
- (4) 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: 1296-1300.
- (5) Barovero M, Mereshian P, Geres A, Fernández S, Pautasso M, López M, Martínez Ruiz E. Estudio de la función renal en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Respuesta al tratamiento con levotiroxina. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, 2012; 49 (3):115-118.
- (6) Guía Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tiroidea. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo; 2005. 42(2): 35-47.

- (7) Petkov Stoyanov V; Martin Navarro, J A.; Merida Herrero, E; Gutierrez Sanchez, M J. Deterioro de función renal asociado a hipotiroidismo. *Nefrología (Madr.)* [online]. 2010. 30(3):378-380. ISSN0211-6995. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid
- (8) Hallowell J, Staehling W, Flanders D, Hannon W, Gunter E, Spencer C, Braverman L. Serum TSH, T4 and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:489-499.
- (9) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(4):526-534.
- (10) Díez J.J. Hipotiroidismo subclínico. *Endocrinología y Nutrición*. 2005, 52:251-259.
- (11) Alcaraz G; Cabezon C; Parma R; Pusiol, E. Mesa 1: Hipotiroidismo Subclínico. *Rev. argent. endocrinol. metab.* [online]. 2009. 46(4):19-24. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342009000400005&lng=es&nrm=iso ISSN 1851-3034.
- (12) Klein I & Ojama K. Thyroid hormone and cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:501-509.
- (13) Elgadi A, Verbovski P, Marcus C & Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on function in children. *Journal of Pediatrics* 2008; 152:860-864.
- (14) Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O & Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *American Journal of kidney diseases* 1996, 27:195-198.

- (15) Nakahama H, Sakaguchi K, Horita WW. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients. *Nephron* 2001; 88:264-267.
- (16) Kim EO, Lee IS, Choi YA, et al. Unresolved Subclinical Hypothyroidism is Independently Associated with Progression of Chronic Kidney Disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2014;11(1):52-59.
- (17) Saez J, Carvajal F, Gonzalez P, Daisy C. Hipotiroidismo Subclinico. Actualización. *Revista de Endocrinología Pediátrica*. 2005; 16: 3-5.
- (18) Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis G, Fortounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *J Artif Organs* 2014; 37(1): 1 – 12
- (19) Avasthi G, Malhotra S, Narang APS, Sengupta S. Study of thyroid function in patients of chronic renal failure. *Indian Journal Nephrology* 2001; 11: 165-169
- (20) Khatiwada S, Kc R, Gautam S, Lamsal M, Baral N. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients. *BMC Endocrinology Disorders*. 2015;15:65
- (21) Shin, D. H., Lee, M. J., Lee, H. S., Oh, H. J., Ko, K. I., Kim, C. H., Park, J. T. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 2013, 23(6), 654-661.
- (22) Division of Laboratory Programs, Standards, and Services, Centers for Disease Control and Prevention. "CLIA Home". *Wwwn.cdc.gov*. N.p., 2015. Web. 25 Oct. 2016.

ANEXO 1

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO N°1

Proyecto de Investigación: "EVALUACION DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO"

He sido invitado a participar en la investigación cuyo objetivo es " Determinar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con enfermedad renal que concurren a distintos CAPS y Hospitales de la ciudad de Posadas, Misiones". Entiendo que este estudio empleará muestras biológicas de sangre, las cuales serán utilizadas únicamente para las determinaciones de creatinina y hormonas tiroideas. Sé que la participación en el estudio es gratuita. Es posible que de dicha participación no obtenga beneficio directo pero que la información que sobre mí se obtenga podrá ser empleada en ámbitos científicos para favorecer el adelanto de las ciencias biomédicas, bajo la condición de mantener una estricta confidencialidad de los datos personales y que dichas muestras de sangre serán descartadas una vez realizada la determinación bioquímica, siguiendo los procedimientos de bioseguridad del laboratorio. Expreso mi consentimiento para participar de este estudio dado que he recibido toda la información necesaria de lo que incluirá el mismo y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad y profundidad. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador al que podré contactar fácilmente. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que dispongo de plena libertad de discontinuar mi participación en este estudio en el momento que así lo desee, debiendo por ello notificar por escrito a la Bqca Mgter María Susana Castillo Rascón. Sé que mi exclusión del presente estudio se realizará sin cuestionamiento alguno y se concretará una vez que la mencionada persona se notifique de mi decisión.

Nombre del participante:

DNI: **Firma del participante:**.....

Fecha:.....

Testigo 1

Doy fe de la participación Voluntaria de:.....
de la originalidad de su firma y de sus datos personales.

Nombre del Testigo:..... DNI:.....

Firma del participante:..... Fecha:.....

Testigo 2

Doy fe de la participación Voluntaria de:.....
de la originalidad de su firma y de sus datos personales.

Nombre del Testigo:..... DNI:.....

Firma del participante:..... Fecha:.....

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO N°2

Proyecto de Investigación: "EVALUACION DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO"

He sido invitado a participar en la investigación cuyo objetivo es " Evaluar los cambios en la función renal de pacientes con enfermedad renal crónica e hipotiroidismo subclínico, luego del tratamiento con levotiroxina".

Entiendo que este estudio empleará muestras biológicas de sangre, las cuales serán utilizadas únicamente para las determinaciones de creatinina y hormonas tiroideas; y que deberé realizar una consulta con el médico endocrinólogo para mi evaluación y seguimiento.

Sé que la participación en el estudio es gratuita. Es posible que de dicha participación no obtenga beneficio directo pero que la información que sobre mí se obtenga podrá ser empleada en ámbitos científicos para favorecer el adelanto de las ciencias biomédicas, bajo la condición de mantener una estricta confidencialidad de los datos personales y que dichas muestras de sangre serán descartadas una vez realizada la determinación bioquímica, siguiendo los procedimientos de bioseguridad del laboratorio.

Expreso mi consentimiento para participar de este estudio dado que he recibido toda la información necesaria de lo que incluirá el mismo y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad y profundidad. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador al que podré contactar fácilmente.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que dispongo de plena libertad de discontinuar mi participación en este estudio en el momento que así lo desee, debiendo por ello notificar por escrito a la Bqca Mgter María Susana Castillo Rascón. Sé que mi exclusión del presente estudio se realizará sin cuestionamiento alguno y se concretará una vez que la mencionada persona se notifique de mi decisión.

Nombre del participante:

DNI.....Firma del participante:.....

Fecha:.....

Testigo 1

Doy fe de la participación Voluntaria de:.....
de la originalidad de su firma y de sus datos personales.

Nombre del Testigo:..... DNI:.....

Firma del participante:..... Fecha:.....

Testigo 2

Doy fe de la participación Voluntaria de:.....
de la originalidad de su firma y de sus datos personales.

Nombre del Testigo:..... DNI:.....

Firma del participante:..... Fecha:.....

AUTOR

DIRECTOR

CODIRECTOR

AÑO: 2016