

11229



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FUNCION RENAL DEPURADORA PRE Y POST
TRATAMIENTO CON 131-I-Na EN PACIENTES
CON BOCIO TOXICO DIFUSO

286480

TESIS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA NUCLEAR
PRESENTA:
DR. HECTOR YESID ALONSO GUEVARA



IMSS

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

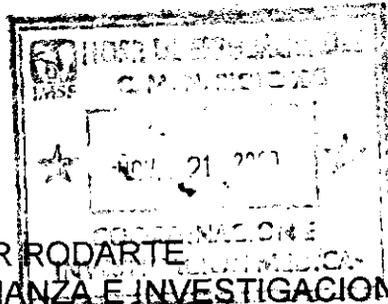


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Wacher

DR. FELIPE GORDON B.
PROFESOR TITULAR DEL SERVICIO DE MEDICINA
NUCLEAR
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Gordon



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

NOV. 22 2007

DR. JOSE RODRIGO MUÑOZ OLIVERA ^{Unidad de Servicios Escolares}
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR ^(Programa)
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Muñoz

AUTOR: DR. HECTOR YESID ALONSO GUEVARA.

ASESOR: DR. JOSE RODRIGO MUÑOZ OLVERA.

COLABORADORA: DRA. LILYANA CARRIZALES MEDINA.

DEDICADO A:

TODA MI FAMILIA POR SU APOYO, SUS CONSEJOS Y SU
COMPRESION, PERO EN ESPECIAL A MIS PADRES
(HECTOR - MYRIAM) Y HERMANO (IVAN) A QUIENES SE
LOS DEBO TODO.

AGRADECIMIENTO:

A LOS AMIGOS QUE ESTUVIERON SIEMPRE CONMIGO Y
A LILYANA POR SER TAN ESPECIAL.

INDICE

TITULO	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	11
PROCEDIMIENTO	15
ANALISIS ESTADISTICO	19
CONSIDERACIONES ETICAS	19
RESULTADOS	20
TABLAS	23
GRAFICAS	31
IMÁGENES	37
DISCUSION	42
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48

**FUNCION RENAL DEPURADORA PRE Y POST
TRATAMIENTO CON ^{131}I -Na EN PACIENTES
CON BOCIO TOXICO DIFUSO**

INTRODUCCION

En un sentido amplio se denomina hipertiroidismo a un trastorno funcional del tiroides caracterizado por la secreción de cantidades excesivas de hormonas tiroideas en relación con las necesidades del organismo. Este trastorno hiperfuncional tiroideo, con independencia de su etiología y su sustrato anatómico, se manifiesta por un cuadro clínico de gran expresividad denominado hipertiroidismo o tirotoxicosis.(1) Dentro de las causas más frecuentes que producen hipertiroidismo se encuentra el Bocio Tóxico Difuso (BTD) o enfermedad de Graves-Basedow, de modo que a menudo se identifican con esta patología los términos genéricos de hipertiroidismo o tirotoxicosis.

El BTD consiste en una afección multisistémica, de patogenia autoinmune caracterizada clínicamente por el crecimiento difuso de la glándula tiroidea, tirotoxicosis y oftalmopatía infiltrativa. Lo más común es que las manifestaciones clínicas aparezcan combinadas, si no todas ellas, por lo menos dos, sin que falte la tirotoxicosis, que es, sin duda, el elemento más importante de la entidad nosológica. La enfermedad es de aparición frecuente, aunque su incidencia resulta difícil de establecer; la prevalencia del proceso en EE.UU. alcanza al 0.4% de la población; está ampliamente difundida por todas las áreas geográficas y puede aparecer a cualquier

edad, aunque se observa, sobre todo, en la tercera y cuarta décadas de la vida y es más frecuente en la mujer que en el hombre (7 :1), la incidencia en relación con el sexo varía con la edad, de modo que después de los 45 años la relación es de 3 :1 a favor de la mujer, y antes de los 8 años es tan frecuente en las niñas como en los niños.(1-2)

Con respecto a la anatomía patológica el tamaño del tiroides esta aumentado y su peso suele oscilar entre 30 y 150 gramos. La glándula está hipervascularizada y presenta un aspecto carnosos, con la superficie relativamente lisa. Desde el punto de vista microscópico destacan la hipertrofia y la hiperplasia del epitelio folicular, la luz del folículo aparece más pequeña y con menos coloide, y en la periferia del coloide y en contacto con las células foliculares se observan vacuolas de resorción.(1)

El incremento de las hormonas tiroideas (T3, T4 y T4L) circulantes puede producir diversos signos y síntomas por alteraciones funcionales de los aparatos y sistemas del organismo ; entre las alteraciones generales destacan las relacionadas con una excesiva intolerancia al calor, y suelen referir sudoración que es caliente y generalizada ; también se destacan la astenia, polidipsia y pérdida de peso con un apetito conservado y a veces aumentado e insomnio. A nivel cutáneo existe piel fina, húmeda, calor local en ocasiones con eritema, el cabello se hace fino y frágil ; Las

repercusiones del hipertiroidismo sobre el aparato circulatorio son constantes y pueden adquirir gran trascendencia clínica. La resistencia vascular periférica está disminuida y el gasto cardíaco aumentado como consecuencia del incremento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. El aumento de esta última es constante, de modo que prácticamente puede descartarse el diagnóstico de hipertiroidismo si no existe taquicardia. El pulso es a menudo "saltón" como consecuencia de un incremento de la presión sistólica y de un descenso de la diastólica. Los trastornos del ritmo, y muy especialmente la fibrilación auricular, aparecen con mucha frecuencia. En el aparato digestivo se refieren alteraciones del ritmo intestinal; en la sangre puede aparecer anemia normocrómica y normocítica y en el sistema nervioso puede haber nerviosismo, agitación, inquietud, taquialia, hipercinesia y labilidad emocional. A diferencia de los enfermos angustiados, el hipertiroides es hiperactivo y sólo está limitado por su fatigabilidad, en parte de origen muscular y agravada por el insomnio que a menudo padece. La exploración permite objetivar un temblor fino sobre todo en las manos extendidas, pero también en la lengua y en los párpados semicerrados. Los reflejos osteotendinosos son rápidos y vivos.(1-3)

En cuanto al metabolismo, el exceso de hormonas tiroideas circulantes produce diversos efectos metabólicos en el organismo. La curva de glicemia suele ser anormal en el hipertiroidismo. La anomalía más característica

consiste en la aparición de un pico elevado a la hora, con una cifra normal o casi normal a las 2 h. La secreción de insulina suele estar aumentada. El metabolismo de las grasas está muy acelerado en el hipertiroidismo, tanto su producción como su degradación, pero las anomalías resultantes, fácilmente objetivables por el laboratorio, consisten en un incremento de los ácidos grasos libres circulantes y en una disminución de la colesterolemia. El metabolismo de las proteínas está muy aumentado, pero sobre todo su degradación, lo que se traduce en un balance negativo de nitrógeno, pérdida de peso, debilidad muscular y tendencia a la hipoalbuminemia. El exceso de hormonas tiroideas parece actuar directamente sobre el hueso favoreciendo su resorción. Este efecto puede traducirse en la aparición de hipercalcemia, eliminación elevada de calcio y fósforo por la orina y por las heces e incremento en las fosfatasas alcalinas del suero.

A nivel renal existe un aumento de la Filtración Glomerular (FG) y del Flujo Plasmático Renal Efectivo (FPRE), con retención de líquidos y en ocasiones alteraciones electrolíticas que sin embargo no producen cambios importantes en el metabolismo ; esta constante hiperfiltración hace que se produzca poliuria y que los nefrones estén expuestos en forma permanente a un gasto cardiaco aumentado. El agua total del organismo y el potasio intercambiable están disminuidos, posiblemente a causa de un descenso de la masa corporal magra, pero el sodio intercambiable tiende a aumentar, sin

embargo, las concentraciones séricas de sodio, potasio y cloruro son normales. El magnesio intercambiable es normal en la tirotoxicosis, pero su concentración en el suero suele estar disminuida y su excreción urinaria está aumentada.(3)

El tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves está encaminado hacia la disminución de hormonas tiroideas circulantes y está representado por dos corrientes fundamentales: el suministro de medicamentos antitiroideos y la ablación de la función tiroidea mediante cirugía o el suministro por vía bucal de $^{131}\text{I-Na}$.(3)

El suministro vía oral de medicamentos antitiroideos guarda relación con el hecho de la remisión del padecimiento en un momento dado por lo que se administra durante un año bajo vigilancia médica con dosis que dependen de la evolución clínica y la remisión esperada puede ser prolongada o no presentarse durante dos años más, por lo que se cambia el esquema de tratamiento.(2)

Después del tratamiento quirúrgico disminuyen inmediatamente la cantidad de hormonas tiroideas circulantes, desapareciendo los síntomas y signos del hipertiroidismo, sin embargo no es el tratamiento de elección y se ha reservado para casos especiales, como por ejemplo un bocio de tamaño

considerable. El tratamiento de elección es el suministro vía oral de una dosis de radioyodo que oscila entre 170 a 210 microcuries por gramo de tejido tiroideo y muy dependiente de la captación del radioyodo por la glándula a las 2 horas; representa un método relativamente sencillo, eficaz y económico de tratamiento ya que la radiación posee el mismo efecto ablativo de la cirugía sin las complicaciones preoperatorias inmediatas o tardías que se pudieran presentar con la cirugía, además no existe ningún dato que sugiera un efecto carcinógeno o leucemógeno del radioyodo administrado a los adultos, a dosis habitualmente empleadas para el tratamiento del hipertiroidismo.(4)

En la literatura se encuentran muy pocos artículos relacionados con la función renal previa y post tratamiento con radioyodo en pacientes con Bocio Tóxico Difuso y los que se encuentran han sido estudiados únicamente en animales.

Adams WH y col.(5) evaluaron los efectos de la tiroxina en la función renal mediante determinación por Medicina Nuclear de la Filtración Glomerular (FG) y Flujo Plasmático Renal Efectivo (FPRE) en 10 gatos a quienes se les inyectó tiroxina para inducir hipertiroidismo presentando una significativa estimulación de la función renal. Capasso G y col.(6) encontraron que las hormonas tiroideas afectan el transporte de sodio en el túbulo contorneado

proximal y este efecto es parcialmente mediado por la acción de las hormonas tiroideas sobre en la actividad de la Na-K-ATPasa con incremento significativo de la FG y el FPRE. Graves TK y col.(7) cuantificaron la FG en 10 gatos con hipertiroidismo adquirido naturalmente y 30 días después de realizarles tiroidectomía bilateral encontraron una disminución significativa en la tasa de FG sugiriendo en algunos casos que la tirotoxicosis podría enmascarar una insuficiencia renal crónica. En otro estudio nuevamente Adams y col.(8) utilizando las técnicas de Medicina Nuclear evaluaron la FG en 22 gatos con hipertiroidismo entre los que se encontraban algunos gatos con función renal normal y otros con falla renal, que fueron tratados con ^{131}I -Na antes y después del tratamiento concluyendo que ocurría una significativa disminución de la función renal post tratamiento del hipertiroidismo y esta disminución era clínicamente importante en gatos con enfermedad renal.

Las alteraciones o cambios secundarios en la función renal depuradora (FG Y FPRE) en pacientes con enfermedad de Graves Basedow, así como los cambios después del tratamiento con ^{131}I -Na solo han sido estudiados en animales según la literatura revisada y con estas observaciones nos planteamos el siguiente interrogante :

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe aumento del Flujo Plasmático Renal Efectivo (FPRE) y de la Filtración Glomerular (FG) secundarios al exceso de hormonas tiroideas en pacientes con Bocio Tóxico Difuso (BTD) que disminuyen o revierten después del tratamiento con ^{131}I -Na ?

HIPOTESIS

El tratamiento del BTD con ^{131}I -Na es capaz de disminuir o revertir los valores alterados del FPRE y de la FG.

OBJETIVOS

- Cuantificar los valores séricos de hormonas tiroideas en pacientes con BTB antes y después del tratamiento con ^{131}I -Na.
- Cuantificar los valores del FPTE y de la FG en pacientes con BTB antes y después del tratamiento con ^{131}I -Na.
- Cuantificar los valores séricos de hormonas tiroideas en un grupo de pacientes normales.
- Cuantificar los valores del FPTE y de la FG en un grupo de pacientes normales.
- Correlacionar los niveles de hormonas tiroideas, FPTE y FG antes y después del tratamiento del BTB con ^{131}I -Na.
- Comparar los niveles de hormonas tiroideas, FPTE y FG de pacientes con BTB y pacientes normales.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

1- Diseño del estudio :

Prospectivo, Longitudinal, Observacional y Comparativo.

2- Universo de trabajo :

Pacientes con diagnóstico de Bocio Tóxico Difuso que sean remitidos al servicio de Medicina Nuclear del hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI para realizarles las pruebas de función tiroidea con el gammagrama tiroideo y con solicitud de tratamiento con ^{131}I -Na en un periodo de aproximadamente 3 meses.

3- Descripción de variables :

Variable dependiente :

La FG y el FPRE que son determinaciones realizadas mediante métodos que utilizan radiofármacos.

Variable independiente :

Bocio Tóxico Difuso (Tirotoxicosis) consistente en el incremento plasmático de la hormonas T3, T4 y T4L con disminución de la TSH.

Variable de confusión :

Edad (cronológica), sexo, tiempo de evolución del BTDD (a partir de la fecha del diagnóstico clínico) y dosis de ^{131}I -Na suministrada (cantidad del radioyodo medido en un contador de dosis radioactivas).

4- Selección de la muestra :

a-) Tamaño de la muestra :

Se estudiarán 25 pacientes consecutivos que acudan al servicio de Medicina Nuclear con diagnóstico de Bocio Tóxico Difuso y con indicación para tratamiento VO con ^{131}I -Na y un grupo control constituido por 12 sujetos normales.

b-) Criterios de selección :

i) Criterios de inclusión :

- Pacientes con Bocio Tóxico Difuso.
- Pacientes con indicación para tratamiento con $^{131}\text{I-Na}$.
- Pacientes que deseen participar y colaborar en el estudio.
- Pacientes de cualquier sexo, edad y derecho habiente del IMSS.

ii) Criterios de no inclusión :

- Pacientes en embarazo y pacientes que estén lactando.

iii) Criterios de exclusión :

- Pacientes a los que se les haya administrado $^{131}\text{I-Na}$ con anterioridad.

- Pacientes que se hayan tratado previamente con Metimazol y/o Propiltiuracilo.
- Pacientes que no cumplan todas las mediciones propuestas.
- Pacientes con VIH (+), cáncer e Insuficiencia Renal conocida.

PROCEDIMIENTO

Veinticinco pacientes (7 hombres y 18 mujeres ; con una edad media de 20-63 años) y con cuadro clínico, gamagrama tiroideo y pruebas de función tiroidea (T3, T4, T4L y TSH) que demostraban hipertiroidismo secundario a Bocio Tóxico Difuso y con solicitud de tratamiento con radioyodo por el médico tratante fueron estudiados, además de un grupo control constituido por 12 pacientes (6 hombres y 6 mujeres) con función tiroidea y renal normal. A todos los pacientes se les solicito su colaboración y compromiso mediante carta de consentimiento informado, en un protocolo de estudio avalado por el comité hospitalario. Posteriormente se les realizo, previa hidratación con agua a razón de 8-10 ml/kg, un centelleograma renal mediante suministro IV en forma simultánea de 20 mCi DTPA-Tc^{99m} (740 MBq) y 300 µCi OIH- I¹³¹ (11.1 MBq) en una gamacámara SOPHA equipada con un detector en proyección posterior y con obtención de imágenes de perfusión cada 2 segundos durante 1 minuto e imágenes secuenciales cada minuto por 20 minutos, en una matriz de 128X128 pixeles y con colimador de alta energía y propósitos generales; posteriormente las imágenes se procesan en forma manual para la obtención de las curvas renográficas.

Se tomaron muestras sanguíneas a los 44 minutos para determinar FPRE y a los 120 y 180 minutos para determinar FG después de iniciado el estudio basados en el método de Tauxe y col.(9) ; las muestras sanguíneas fueron centrifugadas para separar el plasma del componente celular; se midió en pipetas manuales de precisión 1 ml de plasma y se obtuvieron los valores de la actividad para cada muestra en un contador de pozo automático para emisiones gamma.

Los valores de la Filtración Glomerular y del Flujo Plasmático Renal Efectivo(10) se calcularon con las siguientes formulas:

$$m = \frac{\ln M1 - \ln M2}{T2 - T1}$$

$$b = [m \times (T1) + \ln M1]^{Antilog}$$

$$VD = (\text{estándar DTPA}) \times (2000 \text{ ml}) / b$$

$$FG = (VD) \times (m)$$

donde: m= Pendiente de velocidad de eliminación.

b= Concentración inicial del radiofármaco.

M1= Muestra sanguínea 1.

M2= Muestra sanguínea 2.

T1= Tiempo primera muestra 120 min.

T2= Tiempo segunda muestra 180 min.

VD= Volumen de distribución.

$$\text{FPRE} = [(\text{estándart OIH} / \text{M44}) - 7.8 \times 0.008 (+/-)]^{\text{Antilog}} - 1 \times 1126.2$$

donde: M44= Muestra sanguínea al min 44.

Todas corregidas por el área corporal según la formula:

$$(\text{Peso Kg.})^{0.425} \times (\text{Talla cm.})^{0.725} \times .007184$$

y la edad según fuera el caso.

Mediante las imágenes gamagráficas se evaluó la perfusión, forma, tamaño y situación de los riñones, la depuración de los radiofármacos y su eliminación.

Las concentraciones de T3, T4, T4L y TSH se obtuvieron mediante radioinmunoanálisis con un estuche comercial de CIS™ bio international.

Al termino del estudio se administró vía bucal la dosis de ^{131}I -Na solicitada por el médico tratante que oscila entre 10 y 15 mCi (370-555 MBq) y se citó para un control a los 3 meses, tiempo en el cual se realizaron nuevas

pruebas de función tiroidea y nueva centelleografía renal en igual forma a la descrita anteriormente.

Todos los estudios centelleográficos y las tomas de muestras sanguíneas fueron realizadas e interpretadas por los 3 médicos participantes en el protocolo y por consenso de obtuvieron las decisiones finales; así mismo el procesamiento de las hormonas tiroideas fue realizado por el personal de laboratorio del servicio de Medicina Nuclear.

ANALISIS ESTADISTICO

- 1- Se obtendrán las medidas de tendencia central que mejor describan las características de la población.
- 2- Se utilizara la T de Student para las muestras pareadas y r (coeficiente de correlación).
- 3- Sesgo y curtosis si la distribución de los datos es normal.
- 4- U-de Mann Whitney si la distribución es no paramétrica.

CONSIDERACIONES ETICAS

El gamagrama renal es un procedimiento diagnóstico de Medicina Nuclear de realización frecuente que no ha reportado complicaciones ni reacciones posteriores en los pacientes, siendo un método seguro e inocuo.

A todos los pacientes se les solicitó por escrito su consentimiento para realizar el procedimiento mediante una carta de autorización.

RESULTADOS

Los resultados se expresan en las tablas (1 a 7). La duración de la sintomatología clínica del hipertiroidismo secundario al BTD oscilaba entre 3 y 36 meses con una media de 1.3 meses para cada paciente. De los 25 pacientes con BTD estudiados previamente al tratamiento, 2 pacientes (8%) presentaban la FG y el FPPE disminuido (menor de 100 ml/min. para la FG y 500 ml/min. para el FPPE) en forma leve (1 por HTA y DM de 3 años de evolución y la otra por presentar riñón único como hallazgo ocasional sin antecedente de cirugía); los otros 23 pacientes presentaban función renal mayor a 100 ml/min. para el FG y de 500 ml/min. para el FPPE. Se encontró la función renal aumentada (FG mayor de 130 ml/min.) en 20 de 25 pacientes (80%) y el FPPE mayor de 660 ml/min. en 17 de 25 pacientes (68%); con función renal dentro de límites normales (FG 100-130 ml/min.) en 3 de 25 pacientes (12%) y FPPE 500-660 ml/min. en 6 de los 25 pacientes (24%). La media para la FG fue de 154.2 ml/min. y para el FPPE fue de 709.4 ml/min.; mientras que para la T3 fue de 473.8 ng/100 ml; 25.4 ug% para la T4 ; 6.6 ng/dl para la T4L y 0.124 uU/ml para la TSH. Los 12 sujetos normales control presentaban una FG, FPPE y unas pruebas de función tiroidea dentro del rango normal con una media de 121.5 ml/min. en la FG, 604.2 ml/min. en el FPPE, 139.4 ng/100 ml para la T3, 8.6 ug% para la T4, 1.05 ng/dl para la T4L y 1.6 uU/ml para la TSH.

En los estudio control post tratamiento con radioyodo. la FG se encontró dentro limites normales en 15 de 25 pacientes (60%) y el FPRE en 16 de los 25 pacientes (64%); mientras que permanecía aumentada la FG y el FPRE en 7 de 25 pacientes (28%). Cabe destacar que los 7 pacientes que permanecían con FG aumentada y los 7 pacientes con FPRE incrementado, las cifras habían disminuido con respecto al estudio previo, pero eran aun mayores de 130 ml/min. y de 660 ml/min. respectivamente. Igualmente en los 2 pacientes con disfunción renal hubo una discreta disminución del FG y del FPRE mientras que una paciente que en el estudio previo presentaba una función renal aumentada presento una fuerte disminución del la FG llegando a ser menor del 100 ml/min. mientras se conservaba en limites normales el FPRE, la cual presento un episodio de pielonefritis aguda durante el estudio control. La media post tratamiento para la FG fue de 123.8 ml/min (P =0.0001), para el FPRE fue de 613.7 ml/min. (P =0.0001) y para las pruebas de función tiroidea fueron de 116.8 ng/100 ml para la T3 (P =0.0001), 7.2 ug% para la T4 (P =0.0001), 0.98 ng/dl para la T4L (P =0.0001) y 12.1 uU/ml para la TSH (P =0.001). La disminución de la FG pre/post fue de 19.8%, para el FPRE fue de 13.5% y para las hormonas tiroideas fue de 75.4% para la T3, 71.7% para la T4, 85.4% para la T4L y el aumento del la TSH pre/post fue del 1000%. (Tabla 8)

Con respecto a la condición clínica de los pacientes se encontró que a los 3 meses post administración del radioyodo permanecían con hipertiroidismo 3 pacientes (12%) mientras que se encontraban eutiroideos 8 pacientes (32%) y ya habían llegado al estado hipotiroideo 14 pacientes (56%). Ningún paciente refirió efectos secundarios post administración del radioyodo y todos presentaron mejoría de la sintomatología clínica incluyendo los 3 pacientes que permanecían en estado hipertiroideo.

PACIENTES CON LTD

Paciente	Duración meses	Dosis mCi	Observación
1	36	10	HTA/DM
2	12	15	
3	5	15	
4	10	10	
5	12	10	
6	34	10	
7	4	15	
8	24	10	
9	30	15	
10	9	15	
11	8	10	
12	10	15	Pielonefritis
13	12	10	
14	13	15	
15	3	10	
16	29	15	
17	22	10	
18	11	15	
19	3	10	
20	12	10	
21	13	15	
22	5	15	
23	4	10	
24	12	10	Mono renal
25	10	15	

TABLA 1. Duración de la sintomatología y dosis administrada a los pacientes con LTD.

PACIENTES CON BTD

PACIENTE	F.G. ml/min	F.G. ml/min	F.P.R.E. ml/min	F.P.R.E. ml/min
	PRE DOSIS	POST DOSIS	PRE DOSIS	POST DOSIS
1	95	89	495	456
2	158	105	585	531
3	122	106	612	597
4	173	159	816	749
5	145	100	683	564
6	150	100	548	541
7	200	160	694	656
8	125	110	601	555
9	174	159	967	733
10	156	116	733	655
11	191	160	881	782
12	166	88	833	549
13	148	142	864	742
14	131	129	786	572
15	131	130	757	709
16	156	143	837	696
17	166	129	600	578
18	211	175	671	602
19	209	125	616	599
20	153	125	759	618
21	126	108	671	579
22	178	123	791	682
23	161	101	733	575
24	94	88	455	400
25	138	127	747	624

TABLA 2. Función renal depuradora pre y post tratamiento con $^{131}\text{I-Na}$ en los 25 pacientes con BTB.

PACIENTES CON BTD

PACIENTE	T3 TOTAL	
	PRE	POST
1	586	47
2	435	247
3	269	47
4	489	114
5	399	69
6	287	96
7	800	127
8	389	43
9	738	80
10	382	59
11	357	164
12	197	43
13	500	263
14	388	100
15	800	379
16	546	34
17	208	91
18	700	185
19	640	104
20	706	161
21	242	79
22	401	70
23	739	88
24	260	99
25	388	132

TABLA 3. Valores de la T3 pre y post con $^{131}\text{I-Na}$ en los 25 pacientes con BTB.
Media pre 473.8 ng/100 ml; media post 116.8 ng/100 ml. (P=0.000).

PACIENTES CON BTD

PACIENTE	T4 TOTAL	
	PRE	POST
1	29	1.5
2	24.1	15.8
3	15.4	0.8
4	27.3	9.1
5	31.5	2.6
6	25.6	10
7	30	7.6
8	24.8	2
9	35	3.5
10	16	2.2
11	23	7.1
12	17	1.5
13	25	15.6
14	22.3	7.8
15	33	31.7
16	27.3	1.5
17	14.4	7.6
18	33	12.1
19	37.5	3.4
20	32	13.5
21	16	2.8
22	24.5	5.1
23	35	3.3
24	13.9	5.5
25	24	8.4

TABLA 4. Valores de la T4 pre y post con $^{131}\text{I-Na}$ en los 25 pacientes con BTB. Media pre 25.4 ug%; media post 7.2 ug%. (P=0.000).

PACIENTES CON BTD

PACIENTE	T4LIBRE	
	PRE	POST
1	8.9	0.1
2	7.2	3.5
3	3.8	0.7
4	5.4	2.1
5	8.7	0.1
6	4.4	0.8
7	10	0.7
8	4.4	0.1
9	10	0.5
10	3	0.1
11	4.3	0.5
12	3.3	0.06
13	7.3	2.2
14	6	1
15	9.8	6.1
16	8.2	0.06
17	2.4	0.5
18	10	2.1
19	10.3	0.2
20	8	2.1
21	3.6	0.1
22	7.4	0.2
23	10	0.2
24	2.2	0.2
25	8.5	0.9

TABLA 5. Valores de la T4L pre y post con ^{131}I -Na en los 25 pacientes con BTD. Media pre 6.6 ng/dl; media post 0.9 ng/dl. (P=0.000).

PACIENTES CON BTB

PACIENTE	TSH	
	PRE	POST
1	0.04	25.2
2	0.02	0.1
3	0.01	50
4	0.1	0.1
5	0.1	22.2
6	0.06	0.01
7	0.1	0.2
8	0.01	29.7
9	0.2	18.5
10	0.1	50
11	0.1	0.1
12	0.1	38.6
13	0.01	0.01
14	0.3	0.01
15	0.07	0.1
16	0.1	9.5
17	0.01	0.1
18	0.3	0.1
19	0.16	1.2
20	0.4	0.1
21	0.1	1
22	0.3	0.1
23	0.01	3.9
24	0.4	24.8
25	0.01	28.5

TABLA 6. Valores de la T.S.H. pre y post con $^{131}\text{I-Na}$ en los 25 pacientes con BTB. Media pre 0.124 uU/ml; media post 12.1 uU/ml. (P=0.001).

PACIENTES CONTROL

FILTRADO GLOMERULAR	
PACIENTE	VALOR ml/min
1	127
2	116
3	121
4	116
5	125
6	128
7	123
8	130
9	118
10	130
11	114
12	110

FLUJO PLASMATICO RENAL EFECTIVO	
PACIENTE	VALOR ml/min
1	564
2	553
3	601
4	597
5	650
6	644
7	612
8	655
9	571
10	658
11	596
12	550

PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES NORMALES.				
PACIENTE	T3 TOTAL	T4 TOTAL	T4 LIBRE	T.S.H.
1	134	8.7	0.8	1.6
2	138	7.2	1.1	3
3	125	8.3	1.4	1.5
4	135	11	1.7	1.6
5	137	8.4	1.6	1.7
6	145	11	1	2.3
7	172	7.3	0.7	1.8
8	174	11.2	0.6	1.9
9	147	9.1	1	1.3
10	116	8.4	0.9	1.2
11	110	6.5	0.9	0.01
12	140	7.1	1	2.3

TABLA 7. Función renal depuradora y hormonas tiroideas en pacientes normales.

TABLAS DE ESTADISTICA

ESTADISTICOS GRUPO			
Grupo	N	Media	Desviac. STD
FG PRE	N 25	154.28	30.7
	N 12	121.5	6.6
FPRE PRE	N 25	709.4	125.9
	N 12	604.25	40
T3 PRE	N 25	473.84	191.9
	N 12	139.41	19.1
T4 PRE	N 25	25.46	7
	N 12	8.68	1.6
T4L PRE	N 25	6.68	2.7
	N 12	1.05	0.3
TSH PRE	N 25	0.124	0.1
	N 12	1.68	0.7

Grupo	Media	N	Signific. Bilat.
FG PRE	M 154.2	N 25	P= .000
FG POST	M 123.8	N 25	
FPRE PRE	M 709.4	N 25	P= .000
FPRE POST	M 613.6	N 25	
T3 PRE	M 473.8	N 25	P= .000
T3 POST	M 116.8	N 25	
T4 PRE	M 25.4	N 25	P= .000
T4 POST	M 7.2	N 25	
T4L PRE	M 6.6	N 25	P= .000
T4L POST	M 0.9	N 25	
TSH PRE	M 0.12	N 25	P= .001
TSH POST	M 12.1	N 25	

TABLA 8. Estadísticos de muestras relacionadas en los grupos control y con BTD antes y después de la administración del radioyodo.

FILTRADO GLOMERULAR

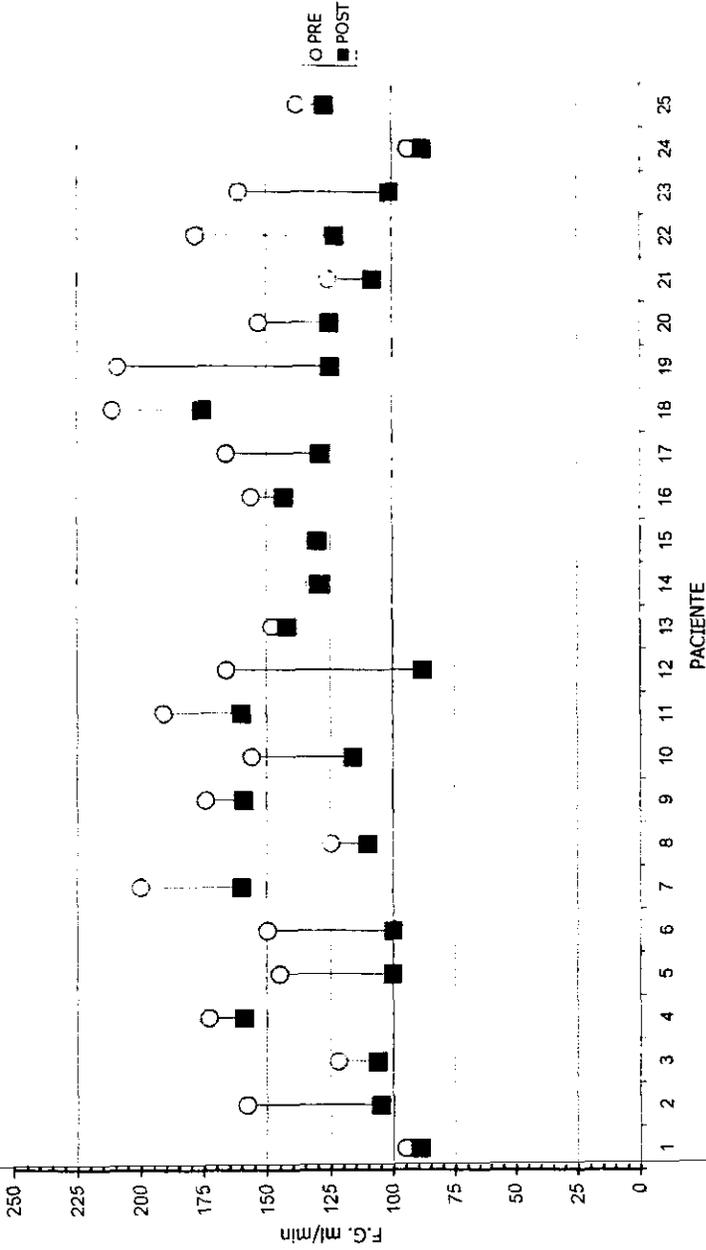


Gráfico 1. Filtración glomerular en pacientes con Bocio Tóxico Difuso antes y después del radioyodo. La franja sombreada muestra el valor normal de la Filtración (100-130 ml/min).

FLUJO PLASMÁTICO RENAL EFECTIVO

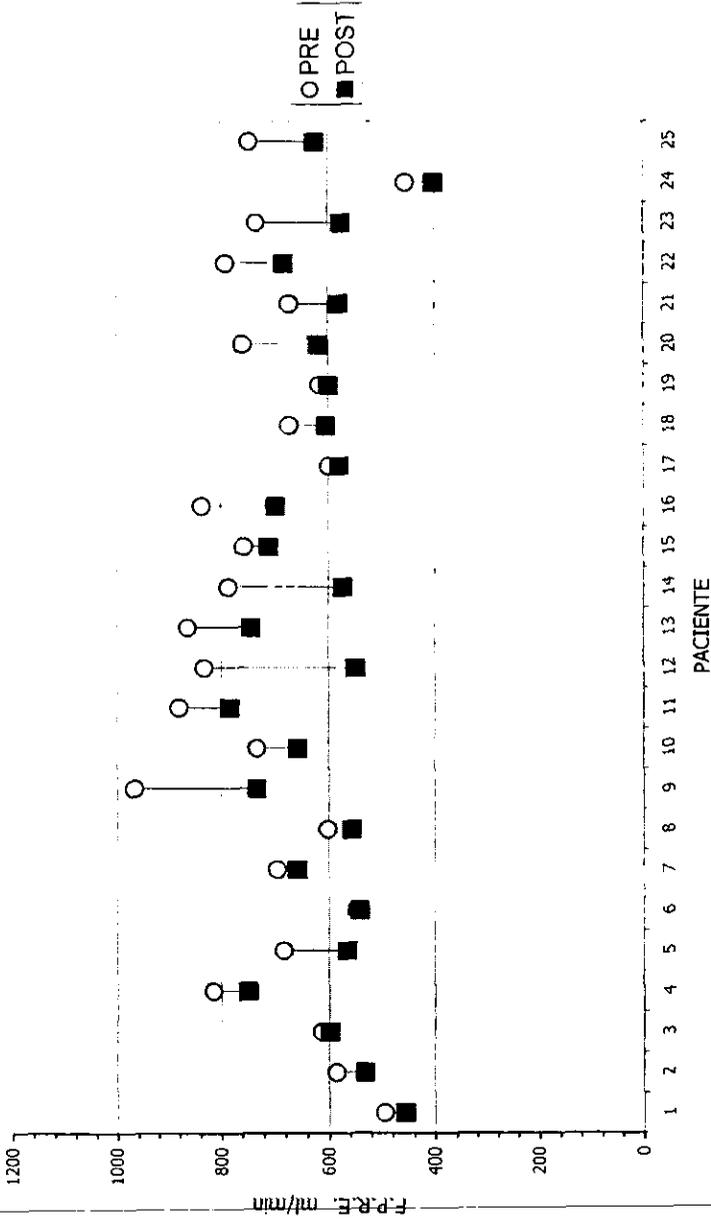
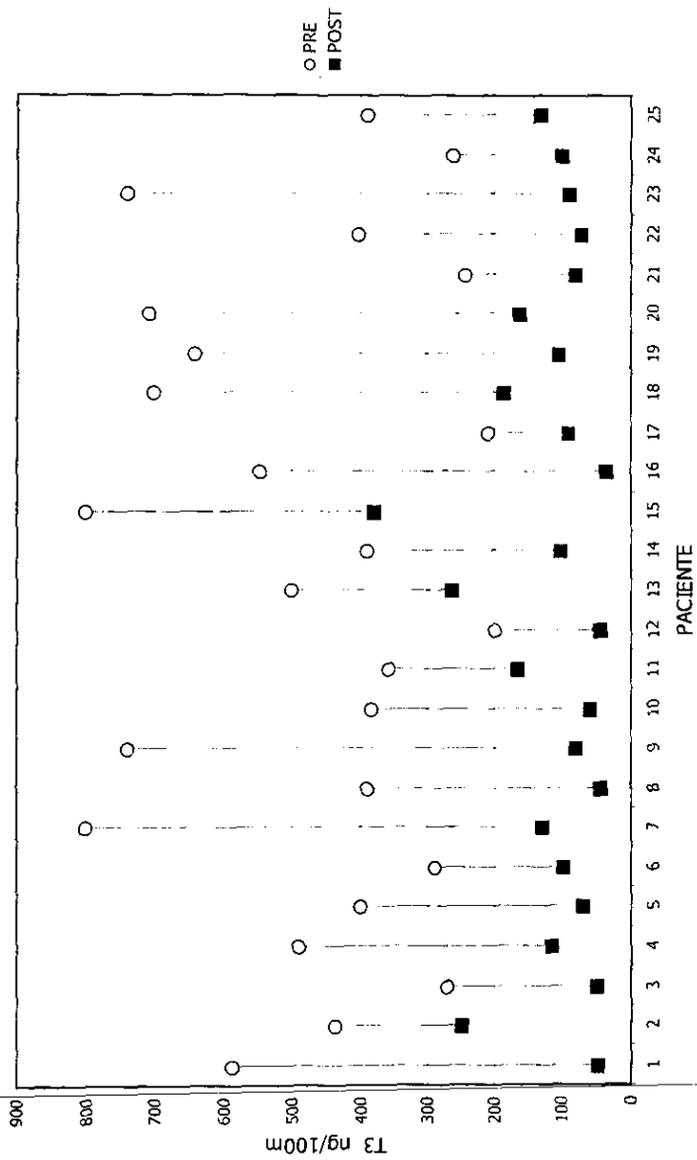


Gráfico 2. Flujo plasmático renal efectivo en pacientes con Bocio Tóxico Difuso antes y después del radioyodo. La franja sombreada muestra el valor normal del flujo (500-660 ml/min).

VALOR DE T3



Gráfica 3. Valor de T3 en pacientes con Bocio Tóxico Difuso antes y después del tratamiento con radioyodo. La franja sombreada muestra el valor sérico normal de T3 (190-90 ng/100ml)

VALOR T4 TOTAL

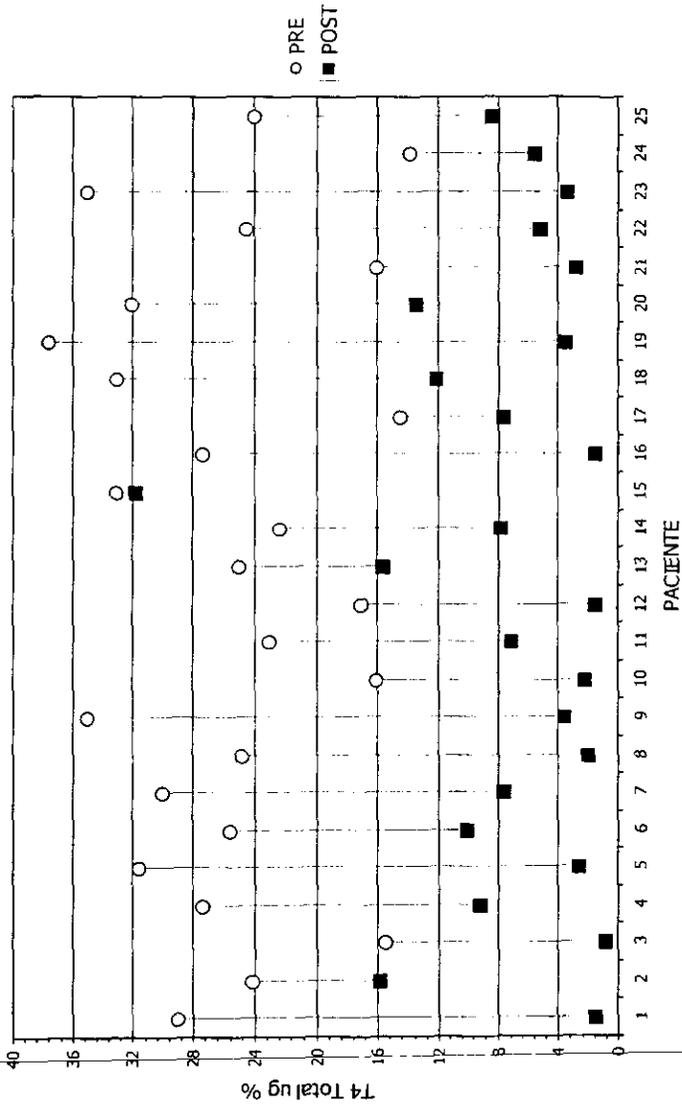


Gráfico 4. Valor de T4 Total en pacientes con Bocio Tóxico Difuso antes y después del tratamiento con radioyodo. La franja sombreada representa el valor sérico de la T4 Total (5-12.5 ug%)

VALOR DE T4 LIBRE

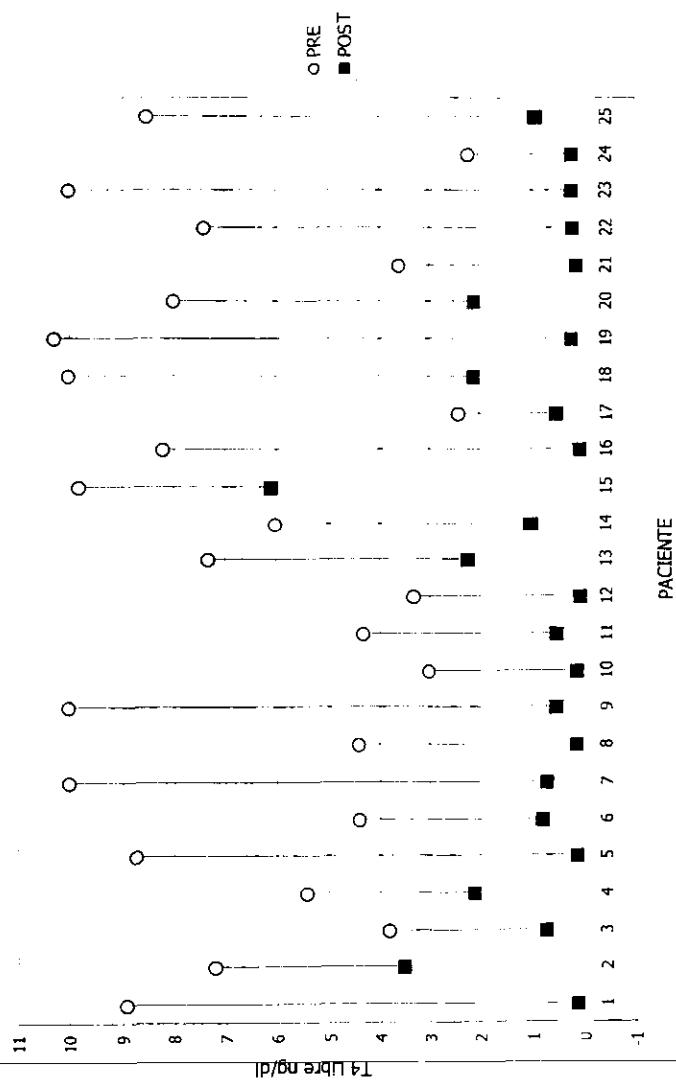


Gráfico 5. Valor sérico de T4 Libre en pacientes con Bocio Tóxico Difuso antes y después del tratamiento con radioyodo. La franja sombreada muestra el valor normal de T4L (0.7-2.0 ng/dl)

VALOR DE TSH

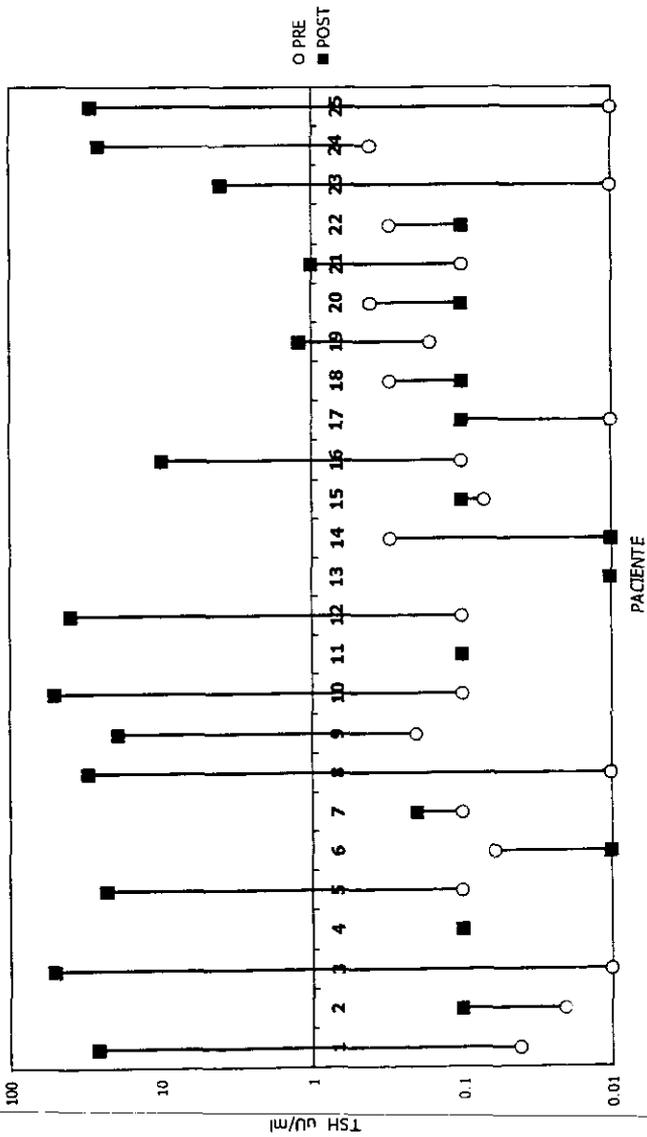
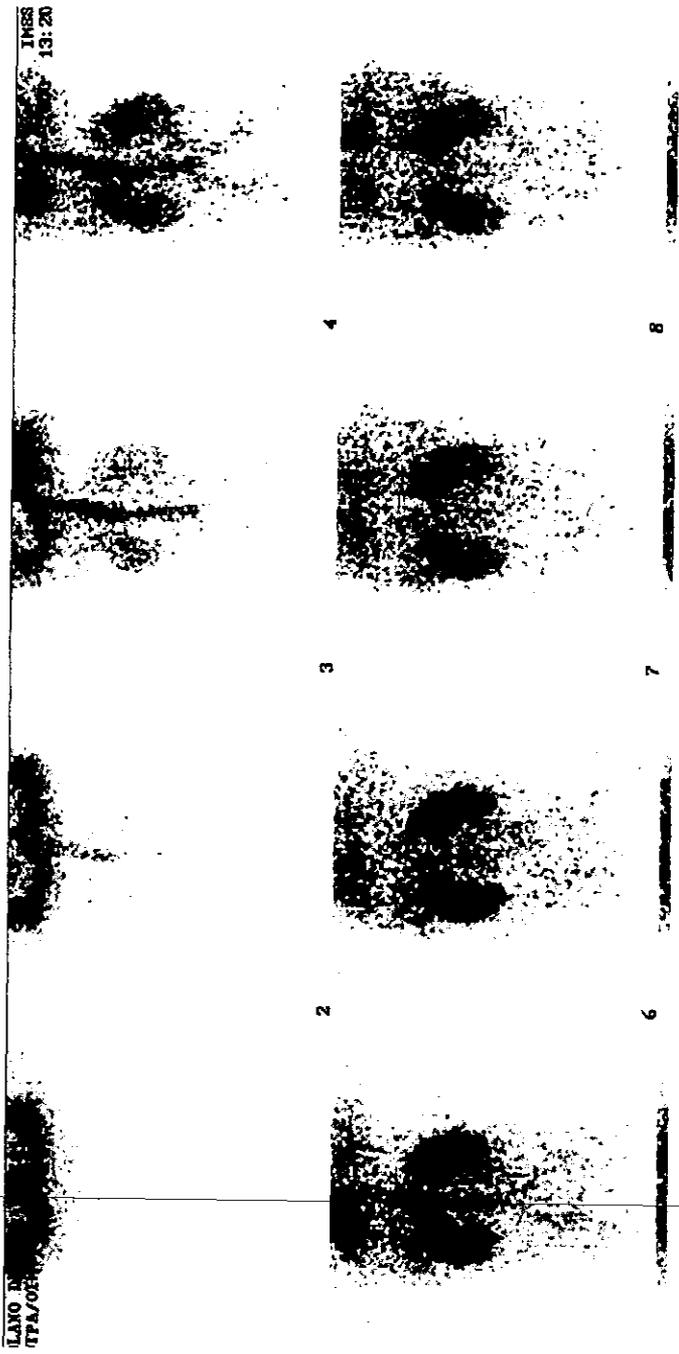
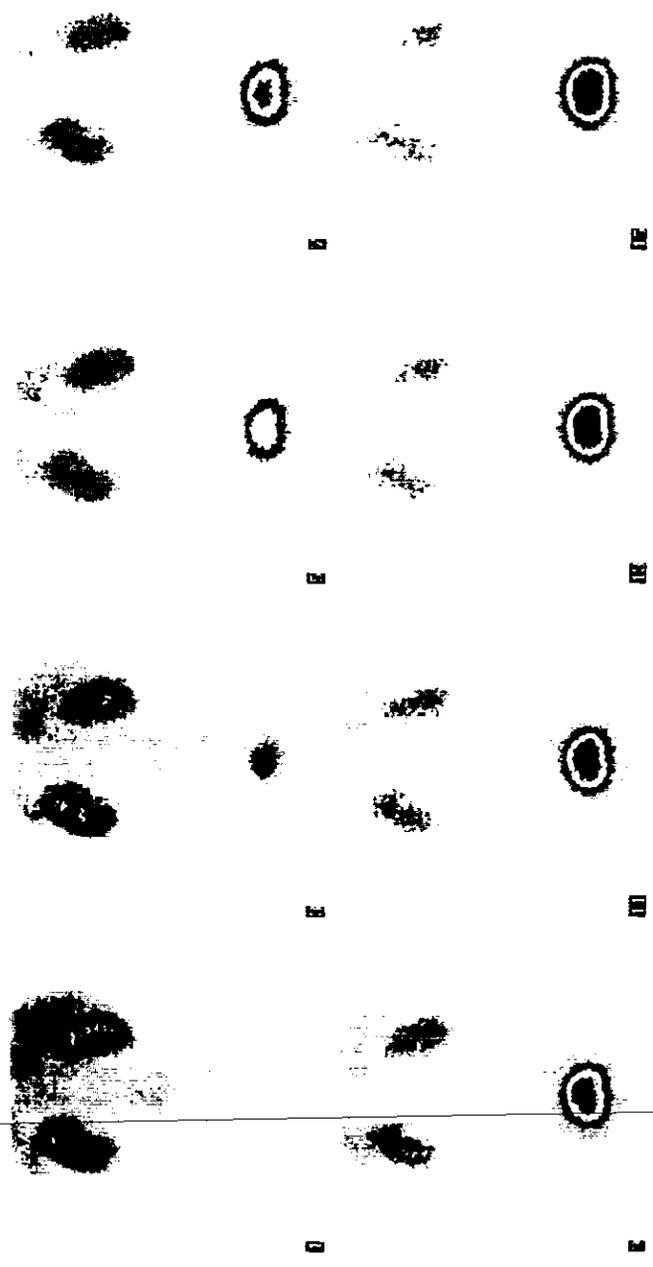


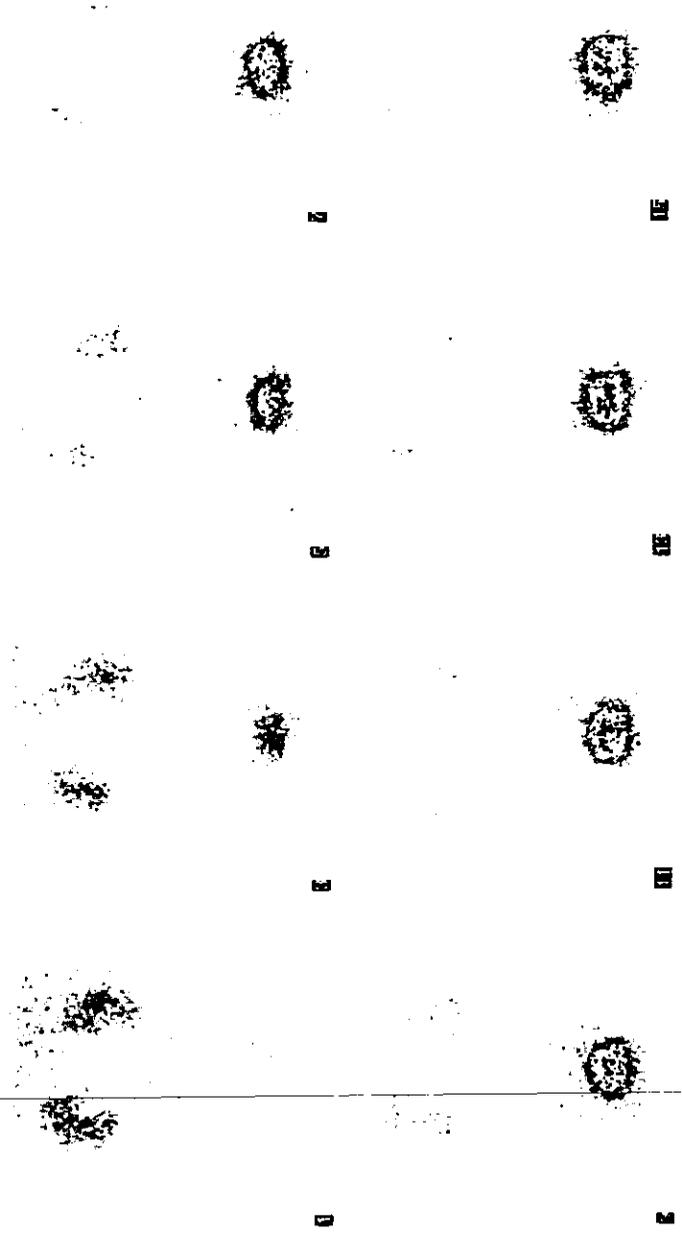
Gráfico 6. Valor de la T.S.H. En pacientes con Bocio Tóxico Difuso antes y después del tratamiento con radioyodo. La franja sombreada muestra el valor sérico normal de la TSH (0.0-5.0 uU/ml)



Gamagrama renal perfusorio con ^{99m}Tc -DTPA en paciente normal.



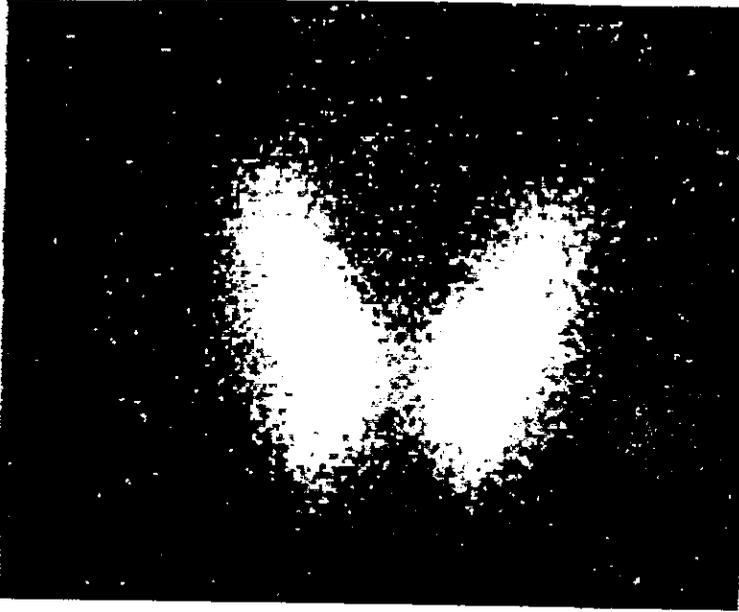
Gamagrama renal secuencial con ^{99m}Tc -Acico Dietil-Triamino-Pentacético (DTPA) en paciente con función depuradora normal.



Gamagrafía renal con ^{131}I -Orto-Yodo-Hipurato (OIH) en paciente con función depuradora normal.



Expresión facial de paciente con Bocio Tóxico Difuso (BTD).



Gamagrafía Tiroidea con ^{131}I -Na en paciente con Bocio Tóxico Difuso (BTD) en donde se aprecia crecimiento de la glándula tiroidea con captación uniforme y aumentada, sin alteración de la morfología.

DISCUSION

Buscando los antecedentes para la realización de este protocolo a través de los modernos medios de información como el Medline e Internet, encontramos muy escasos datos relacionados con el tema, además los pocos artículos encontrados trataban solo de estudios realizados en animales y muy pocos en personas, por lo cual fue un estímulo adicional para este trabajo de investigación.

Hay poca evidencia clínica de la disfunción renal durante el hipertiroidismo descrita en humanos en ausencia de falla cardíaca congestiva, hipercalcemia o disfunción renal preexistente.(11-12) Proteinuria y cilindruria se encuentran ocasionalmente y no hay alteraciones en el poder de concentración de la orina. Si bien la pérdida de peso implica marcada alteración en el balance del nitrógeno con incremento de la excreción urinaria de los compuestos nitrogenados, el nitrógeno uréico sanguíneo (BUN) permanece dentro de límites normales y la depuración de urea esta normal o ligeramente elevada.(13)

El característico incremento en el gasto cardíaco con cambios mínimos en la presión arterial media sistémica durante el hipertiroidismo, implica una

reducción general en la resistencia arteriolar. Aunque los datos disponibles de la hemodinamia renal son fragmentarios, sugieren fuertemente que la vasculatura renal participa en la vasodilatación generalizada. La medición del Flujo Sanguíneo Renal (FSR) se ha realizado en diferentes circunstancias, por diferentes métodos, entre los cuales se encuentra la determinación del Para-Amino-Hipurato (PAH) demostrando estar por encima de los límites normales en pacientes con hipertiroidismo. Un incremento significativo en la filtración glomerular ha sido observado en animales y humanos secundario a la administración de extracto tiroideo (Triyodotironina) (14) para producir un estado hipermetabólico. Este efecto se ha encontrado acentuado en la hipofisectomía o tiroidectomía; y en los pacientes hipotiroideos, así mismo, la terapia de reemplazo de hormonas tiroideas produce un significativo aumento en la FG y el FSR.(15-16) Por el contrario, ambos valores cuando están elevados, caen hacia lo normal posterior a la cirugía o terapia de reemplazo hormonal, si bien la elevación puede persistir algún tiempo después del retorno al estado eutiroideo. (16)

Todos estos hallazgos hace pensar que las hormonas tiroideas inducen vasodilatación intrarenal que da como resultado un aumento en la presión de filtración glomerular, probablemente a que la arteriola eferente es la principalmente afectada; esto es posible debido a que la redistribución de la circulación intrarenal también está involucrada. Los cambios en la filtración

y/o perfusión local podrían explicar las relativamente menores alteraciones en los electrolitos y excreción de agua pero no aquellos observados en las tasas máximas de secreción y reabsorción tubular.

La actividad celular tubular también aparece aumentada en el hipertiroidismo; la cuantificación de la máxima reabsorción y secreción tubular se ha observado aumentada en los pacientes hipertiroides y en perros y personas que reciben hormonas tiroideas, ya que actúan directamente sobre las células tubulares. Este efecto puede ser interpretado porque además de regular el FPR y la FG, también regulan la reabsorción de fosfatos y calcio (17), la actividad de Na/K-ATPasa(18) y las actividades de intercambio $\text{Na}^+\text{-P}$ y $\text{Na}^+\text{-H}^+$ (19) por un efecto directo sobre la membrana de borde de cepillo de las células tubulares mediante la regulación del crecimiento y función del riñón dado por un aumento de la actividad metabólica tubular o el resultado de una hipertrofia renal.(20) En animales adultos que reciben tiroxina, hay hipertrofia de los tubulos renales con incremento del índice mitótico.(21) Estos efectos renotrópicos están asociados con una captación de oxígeno aumentada por el tejido renal quizás a través de la acción de la hormona sobre el metabolismo oxidativo, demostrado en las primeras 48 horas después de la primera administración de tiroxina. En este estudio se encontró aumentada la FG en un 80% de los pacientes, mientras que el FPRE estaba aumentado en el 68% de los

mismos ratificando los estudios referencia; el 12% de los pacientes tenían la FG en cifras normales mientras que lo mismo acontecía para el 24% en relación al FPRE, encontrando una relación proporcional entre la función renal y el tiempo de duración del LTD.

El objetivo teórico de la terapia con ^{131}I -Na en pacientes con tirotoxicosis (LTD) es llevarlos rápidamente a un estado eutiroideo y evitar el subsecuente hiper-hipotiroidismo, sin embargo la variabilidad de radiosensibilidad es bien reconocida y no todos los pacientes responden igual al tratamiento. Estudios revelan que después de la administración de radioyodo a dosis estándar para el tratamiento del LTD (5-10 mCi; 185-370 MBq) se obtiene el eutiroidismo en el 60% de los pacientes entre 3 y 4 meses y el hipotiroidismo se instaura al año entre un 26% y un 43%, aumentando el 2-3% por año.(22) En este estudio la dosis administrada osciló entre 10 y 15 mCi de radioyodo (370-555 MBq) y a los 3 meses el 12% permanecía en hipertiroidismo, el 32% estaba eutiroideo y el 56% ya se encontraba hipotiroideo.

Posterior a la administración del radioyodo, la FG disminuyó en un 19.8% y el FPRE en un 13.5% en promedio en todos los pacientes, llegando a valores normales en un 60% de los pacientes para la FG y 64% para el FPRE, sin embargo el 28% permanecía en valores elevados aunque había

disminuído con respecto a los valores iniciales. Se destaca el hecho de que en los 2 pacientes con la función disminuida también se observó descenso importante de la FG y el FPRE respecto al inicial, hecho sobresaliente ya que un estado hipermetabólico puede sobrevalorar las cifras de funcionamiento renal que pueden ocultar una disfunción renal incipiente o de inicio leve; cualquiera que sea la causa de disfunción, la hiperfiltración y la hiperperusión glomerular inician o aceleran el 'daño estructural con pérdida funcional sometiendo a las nefronas remanentes a un daño mayor acelerado(23-24) con consumo de la reserva funcional renal.

CONCLUSIONES

El hipertiroidismo secundario al BTD definitivamente produce una alteración en la función renal, si bien pocas veces produce manifestaciones clínicas de disfunción renal en ausencia de falla cardíaca o una nefropatía implícita. Los cambios renales hemodinámicos consisten en un incremento del Flujo Sanguíneo Renal y la tasa de Filtración Glomerular que son atribuidos a una vasodilatación intrarenal y un aumento en el Flujo Plasmático Renal Efectivo por acción directa de las hormonas tiroideas sobre las células tubulares, con una disminución significativa posterior al tratamiento con $^{131}\text{I-Na}$, regresando a valores normales en la mayoría de pacientes a los 3 meses; así mismo en pacientes con disfunción renal, el hipertiroidismo puede sobre valorar dicha función y por ende dejar pasar sin diagnóstico y tratamiento oportuno. Por otro lado, este estudio reveló que con dosis altas de $^{131}\text{I-Na}$ se obtiene el estado hipotiroideo en más de la mitad de los pacientes a los 3 meses de la administración sin presentar efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Foz Salas M, Sanmartí A, Lucas Martón A. Tratado de Medicina Interna de Farreras. Enfermedades del tiroides 1995 : 2053.
- 2- Wartosky L, Ingbar S. Harrison Principios de Medicina Interna. Enfermedades del tiroides 1985 : 1965.
- 3- Williams RH. Tradado de endocrinología. Capítulo Tiroides 1981; 202.
- 4- Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD. Nuclear Medicine, Diagnosis and Therapy. Radioiodine Therapy of Hyperthyroidism. Section Tree Chapter 39 1996: 951.
- 5- Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. Canadian Journal of Veterinary Research January 1997 :61(1) ;53-6.
- 6- Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. Mineral and Electrolyte Metabolism Januery 1999 :25(1-2) ;56-64.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

- 7- Graves TK, Oliver NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. American Journal of Veterinary Research December 1994 ;55(12) ;1745-1749.
- 8- Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA. Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using 131 I. Vet Radiol Ultrasound 1997 May-Jun;38(3):231-238.
- 9- Tauxe WN. Glomerular Filtration and Tubular Function. Nuclear Medicine Nephology 1975. Chapter 5 and 6.
- 10- Tauxe WN. Determination of Glomerular Filtration and Effective Renal Plasma Flow Rates. Nuclear Nefrology. UGS newsletter June 1986.
- 11- Epstein FH, Freedman LR, Levitin H. Hypercalcemia, nephrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with hyperthyroidism. New Eng. J. Med. 1958;258:782.
- 12- Mackay EM, Sherrill JW. Influence of thyroid activity upon renal function. J. Clin. Endocr. 1943;462.

- 13- Wijdeveld PG, Jansen AP. Renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism. Clin Chim. Acta 1960;5:618.
- 14- Hlad CL, Briker NS. Renal function and I¹³¹ clearance in hyperthyroidism and myxedema. J. Clin. Endocr. 1954;14:1539.
- 15- Cutler RE, Glatte H, Dowling JT. Effect of hyperthyroidism on the renal concentrating mechanism in humans. J. Clin. Endocr. 1967;27:453.
- 16- Ford RV, Owens JC, Curd GW, Moyer SH, Spurr CL. Kidney function in various thyroid states. J Clin. Endocr. 1961;21:548.
- 17- Katz AL, Lindheimer MD. Actions of hormones on the Kidney. Annu. Rev. Physiol. 1977;39:97-133.
- 18- Lo CS, Edelman IS. Effects of triiodothyronine on the synthesis and degradation of renal cortical (Na-K) adenosine triphosphatase. J. Biol. Chem. 1976;252:7834-7840.
- 19- Espinosa RE, Keller MJ, Yusufi AN, Dousa TP. Effect of thyroxine administration on phosphate transport across renal cortical brush border membrane. Am. J. Physiol. 1984;15:F133-F139.

- 20- Kinsella J, Sacktor B. Thyroid hormones increase Na-H exchange activity in renal brush border membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985;82:3606-3610.
- 21- Korenchevsky V, Hall K. Histological changes in the liver and kidneys of the rat after administration of thyroid hormone and vitamins. J. Path. Bact. 1944;56:543.
- 22- Smith RN, Wilson GM. Clinical trial of different doses of ¹³¹I in treatment of thyrotoxicosis. Br. Med. J. 1967;1:29.
- 23- Baldwin DS. Chronic glomerulonephritis nonimmunologic mechanism of progressive glomerular damage. Kidney Int 1982;21:100-109.
- 24- Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. Am. J. Med. 1980;80:435-442.