

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Tesis

"Frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico y características cardiometabólicas, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4"

Para obtener el grado de Especialidad en

Medicina Interna

Presenta

Dr. Félix Eduardo Pineda Valdovinos

Asesores de Tesis

Dra. Ana Rosa Escobedo Ortiz

Dr. Jesús Arellano Martínez

Morelia, Michoacán a 01 de Diciembre del 2020.



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.

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. RAÚL LEAL CANTÚ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR.
MIGUEL SILVA"
raulcantu63@live.com
Tel. 4433763961

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL
SILVA"
calidad_hgms@hotmail.com
Tel. 4433180993

DRA. ASTRID SALCEDO GOMEZ
JEFA DELSERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
astrocito_@hotmail.com
Tel. 4431811672

DRA. ANA ROSA ESCOBEDO ORTIZ
ASESORA CLÍNICA Y PROFESORA
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA
INTERNA HOSPITAL GENERAL "DR.
MIGUEL SILVA"
ana_escobedo_ortiz@hotmail.com
Tel. 4432021271

DR. JESUS ARELLANO MARTÍNEZ
ASESOR METODOGOLÓGICO
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
drarellanomt@hotmail.com
Tel. 4433120102

DR. FÉLIX EDUARDO PINEDA VALDOVINOS
SUSTENTANTE
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
dr.felixpinedavaldivinos@gmail.com
Tel. 7551027589

Agradecimientos

En la vida, debemos ser conscientes que los objetivos trazados, se alcanzan con la ayuda de nuestros seres más apreciados, quienes favorecen nuestro camino al éxito, pero sobre todo a la felicidad.

En primer lugar, cada uno de los integrantes de mi familia, mi papá Santiago, mi mamá Martha, mis hermanos Dadid y Santiago, junto con sus hijos y esposas, por todo el apoyo que me brindaron.

A mi novia, Paulina, quien siempre me motiva a mejorar, aprender y enseñar.

Sin duda alguna, a mis profesores, que me dieron herramientas para mi formación clínica, pero sobre todo, me enseñaron los valores necesarios para ser un buen médico internista. La lista es interminable, pero gracias a mis asesores de tesis, la Dra. Ana Rosa Escobedo Ortiz y el Dr. Jesús Arellano Martínez, por la disposición que presentaron durante el desarrollo de este trabajo, además, siendo mis profesores de curso y de rotación, me mostraron el camino a seguir en esta lucha interminable por ser mejor cada día. Al resto de adscritos y profesores de curso, también le doy gracias.

A mis colegas que estuvieron conmigo durante mi formación de especialista, todos maestros no solo en lo académico, también, maestros de vida, Dra. Luz María Prado, Dr. Isaías Arias, Dr. Alberto Andalco, Dr. Erik Emilio Sánchez, Dr. Christopher Plata, Dr. Roberto Everardo Vargas, Dr. Juan Carlos Alvarado.

A Dios, quien me permite estar en este mundo compartiendo experiencias con todos los mencionados, y no olvidar a Gisela y Analine, que siempre estuvieron presentes.

Dr. Félix Eduardo Pineda Valdovinos

Índice

Resumen del Proyecto	5
Marco Teórico	7
Planteamiento del Problema	20
Justificación	21
Objetivo General	22
Objetivos Específicos	22
Tipo y diseño de estudio	23
Muestra	23
Definición de las unidades de observación	24
Definición de grupo control	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Criterios de Eliminación	24
Definición de Variables y unidades de medida	25
Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos	27
Definición del plan de procesamiento y presentación de la información	28
Aspectos éticos	29
Resultados	30
Discusión	36
Conclusión	38
Referencias Bibliográficas	39
Anexos	43

RESUMEN DEL PROYECTO

Antecedentes

En México, la Enfermedad Renal Crónica es una de las principales causas de mortalidad, independientemente de la etiología de la misma. Recientemente se ha iniciado a describir su relación con disfunción tiroidea. No hay evidencia sobre la frecuencia y prevalencia de hipotiroidismo subclínico en enfermos renales crónicos en nuestro medio, a nivel internacional, la prevalencia oscila entre 4 a 15% dependiendo la serie analizada.

Objetivo

Determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico y las características cardiometabólicas, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4, en el cual se incluyeron todos los pacientes de la consulta externa del Servicio de Nefrología y Endocrinología, dentro del Hospital General "Dr. Miguel Silva", del mes Junio de 2019 a Marzo 2020, a quienes se les realizó determinación de los niveles séricos de TSH, T4 libre y total, T3 libre y total. Además, se determinó relación proteína/creatinina en orina de muestra aislada, perfil de lípidos, y determinaciones biométricas como peso, talla y signos vitales. Los datos obtenidos se registraron en un formato diseñado para recolección de datos y la se concentró en una base de datos de Excel®. El análisis estadístico fue realizado con SPSS® versión 23. Los resultados se presentaron como proporción para variables nominales y como media \pm desviación estándar o mediana con rango intercuartíl para variables numéricas con distribución normal o no paramétrica, respectivamente.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 65 pacientes, encontrando 9 pacientes que cumplieran con el criterio diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico (14% vs 86% sin Hipotiroidismo Subclínico); se encontró que hubo diferencia en Índice de proteinuria/creatinuria > 1 gr en el grupo de pacientes con Hipotiroidismo Subclínico

respecto a los pacientes que no cumplían con ese diagnóstico (3 [33] vs 6 [67], $p=0.007$), sin encontrarse otra significancia estadística en el resto de las variables.

Conclusiones

La frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico, las características clínicas y bioquímicas, fue similar a lo ya publicado en la literatura.

MARCO TEÓRICO

Hipotiroidismo Subclínico

El Hipotiroidismo Subclínico (HTS) se puede definir de forma bioquímica como niveles séricos de Tiroxina (T4) normales, acompañado de concentraciones séricas de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) elevadas. Algunos pacientes con Hipotiroidismo Subclínico pueden tener síntomas inespecíficos o poco sugerentes de hipotiroidismo, lo cual impide un pronto diagnóstico; por tal motivo, el diagnóstico se realiza únicamente con parámetros de laboratorio. (1,2)

Epidemiología

En algunos estudios realizados en la población general, la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico oscila de un 4 a 15%, esto en sujetos sanos. En el estudio clínico NHANES III (United States Third National Health and Examination Survey), 4.3% de 16 533 pacientes incluidos (3).

En relación a lo mencionado previamente, se ha encontrado que dicha prevalencia aumenta con la edad, que es más frecuente en mujeres que en hombres, y es menor en la población de raza negra que en raza blanca. (3-7).

En Europa, donde la ingesta de Iodo es variable, existe mayor prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en aquellas zonas donde tienen baja ingesta de Iodo. En este rubro, un estudio que evaluaba la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico de acuerdo a zonas geográficas, demostró una variabilidad de 4.2% en zonas con ingesta baja de Iodo, hasta 23.9% en zonas geográficas con ingesta de Iodo normal o incluso, en aquellas zonas geográficas con ingesta abundante de Iodo; estos datos, sin incluir etiología del Hipotiroidismo Subclínico, ya que, por ejemplo, encontraron que los sujetos con Hipotiroidismo Subclínico, tenían similar prevalencia en positividad de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea (anti-TPO). (7).

En la población mexicana, existen pocos reportes, en un estudio realizado en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado V, en terapia de sustitución renal con Hemodiálisis, realizado en el Centro Médico Nacional “Adolfo Ruíz Cortínes” del Instituto Mexicano del Seguro Social con sede en Veracruz, reportan prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en 20% de 45 pacientes incluidos en el estudio, sin

evaluar etiología de la enfermedad tiroidea. No se encontraron otros estudios en otras poblaciones mexicanas, cuyo desenlace primario fuese evaluar la prevalencia, incidencia o frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Etiología

Las causas y factores que permiten el desarrollo del Hipotiroidismo Subclínico, son similares para el caso de Hipotiroidismo Clínico. La mayoría de los pacientes tiene tiroiditis autoinmune crónica (Tiroiditis de Hashimoto), con concentraciones séricas de anti-TPO elevadas., que involucraría la autoinmunidad (8).

Algunas causas principales son, entre otras, tratamiento previo para enfermedad de Grave's, tiroidectomía parcial, tratamiento con radiación in pacientes con Linfoma de Hodgkin, leucemia o tumores cerebrales, inadecuada terapia de reemplazo con levotiroxina (T4) en pacientes con Hipotiroidismo manifiesto, y aquellos medicamentos que alteran la función tiroidea, tal es el caso de los pacientes con patología cardiaca que requieran como tratamiento, la administración de Amiodarona.

Cuadro Clínico

Respecto al cuadro clínico, por definición, los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico están asintomáticos, sin embargo, esto no se presenta en el 100% de los casos, ya que, pueden existir algunos síntomas que sugieren patología tiroidea, e incluso, se han encontrado algunos síntomas asociados al grado de alteración tiroidea, específicamente, con niveles elevados de TSH. Relacionado a lo anterior, la gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico pueden tener síntomas inespecíficos, como fatiga, estreñimiento; de forma interesante, algunos estudios publicados en literatura internacional, cuyo objetivo era establecer un diagnóstico clínico de Hipotiroidismo Subclínico, han resultado inefectivos para este punto (2; 12).

La mayoría de los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico tienen niveles séricos de TSH menores de 10mU/L y se encuentran asintomáticos. Un grupo particular, es el de los pacientes de edad avanzada con Hipotiroidismo Subclínico, principalmente aquellos mayores de 80 años; ellos pueden permanecer asintomáticos a pesar de tener niveles séricos de TSH superiores a 10mU/L, sin embargo, aquellos con eutiroidismo y en el mismo grupo de edad, pueden llegar a presentar sintomatología de forma leve, relacionada con hipotiroidismo, algunos de esos síntomas pueden ser piel seca, estreñimiento, astenia (9-11).

En un estudio poblacional, prospectivo, aleatorizado, que incluyó 558 pacientes en Holanda, cuyo objetivo era evaluar la prevalencia de hipotiroidismo, con edad de corte 85 años, y nuevo tamizaje a los 88 años, resultó que 5 pacientes tenían perfil tiroideo compatible con Hipotiroidismo Subclínico (9).

Diagnóstico

El diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico es netamente bioquímico, mediante estudios de laboratorio y se define por concentraciones séricas de T4 normales y concentraciones séricas de TSH elevadas. (8-12).

Si bien es cierto que, múltiples factores pueden influir en la elevación de los niveles séricos de TSH, dando pie a considerar que, una sola determinación puede ser elevación transitoria; no existe en la literatura nacional e internacional, un criterio plenamente establecido que nos indique el número de determinaciones necesarias para establecer el diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico. En algunos pacientes que se conozcan sanos, se puede llegar a requerir una segunda determinación sérica de TSH y T4 al mes o tres meses de la primera muestra obtenida, ya que, existe variación respecto a desenlace final para la enfermedad tiroidea, sea así, llegar al eutiroidismo o la progresión a hipotiroidismo clínico o manifiesto. Una excepción notable, es la mujer embarazada o mujeres que se encuentran en valoración por trastornos relacionados con infertilidad, en las cuales se debe repetir de forma inmediata la determinación de TSH y T4, en caso de estar elevada TSH, como se comentará en el apartado de tratamiento, está indicado iniciar tratamiento con T4. (8).

Sin embargo, para fines de este estudio, se ha encontrado en la literatura mundial, que los pacientes conocidos con Enfermedad Renal Crónica (independiente del grado) con o sin comorbilidades, una sola determinación sérica de perfil tiroideo, con anormalidad, resulta suficiente para realizar el diagnóstico, sea de Hipotiroidismo Subclínico, Hipotiroidismo Manifiesto o Hipertiroidismo.

Definición de TSH elevada

Para adultos hombres o mujeres no embarazadas, un nivel de TSH elevada, se define como la cifra mayor de 4 a 5 mU/L en la mayoría de los laboratorios. Existe una controversia importante sobre cuál debe ser el límite superior normal de TSH en suero (13).

Algunos expertos han sugerido que el verdadero límite a considerar debe ser 2.5 a 3mU/L en individuos sin patología tiroidea descrita, sin embargo algunos otros expertos discuten que esa cifra aumenta con la edad, independientemente de que se encuentren presentes anticuerpos anti-tiroideos (13).

En este escenario, se puede considerar que el límite superior normal pueda ser 6 a 8 mU/L en pacientes sanos después de los 80 años. Sin embargo, en la mayoría de estudios clínicos que evalúan la epidemiología de Hipotiroidismo Subclínico, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, se toma como punto de corte una cifra de TSH superior a 5 mU/L, justificando dicho nivel por los cambios asociados en la Tasa de Filtrado Glomerular, cambios Hemodinámicos y a nivel cardiovascular encontrados en los pacientes con éstos niveles séricos de TSH.

Diagnóstico diferencial

Existen muchas causas que aumentan las concentraciones séricas de TSH, las cuales no son tomadas en cuenta para realizar el diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico, pero que pueden tener importancia para el análisis en la elección de tratamiento.

Algunos de los escenarios clínicos que más importancia tienen, son los siguientes:

1. Durante el periodo de recuperación de aquellos pacientes con enfermedad grave, sin patología tiroidea, existe un periodo en el cual la

concentración de TSH se encuentra elevada, y una vez resulta la patología de base, existe una posterior normalización de los niveles de TSH.

2. Posterior a la fase hipertiroidea de la Tiroiditis postparto, es usual que se presente un periodo de hipotiroidismo.

3. Variabilidad de los distintos laboratorios respecto a reactivos y puntos de corte para análisis de las muestras.

4. La presencia de auto-anticuerpos heterófilos en las mediciones de TSH que alteren las pruebas inmunométricas. Dentro de este ámbito, se ha relacionado la interferencia de factor reumatoide que causa alteración en el resultado (14).

5. Pacientes con insuficiencia suprarrenal.

6. Adenomas pituitarios secretores de TSH, en los cuales además de la elevación de TSH se encuentran elevadas T4 y T3 (triyotironina).

7. Algunas mutaciones de la proteína receptora para TSH, generando resistencia tiroidea.

8. Hipotiroidismo central y obesidad mórbida.

Efectos generales del hipotiroidismo subclínico

Una vez realizado un análisis de la epidemiología, etiología, cuadro clínico, diagnóstico y los diferenciales; es necesario mencionar los distintos contextos y escenarios en los cuales se puede dar un desenlace posterior a realizar el diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico, con el objetivo de desarrollar un análisis de las repercusiones en la patología cardiaca, renal, neurológica y otras endocrinológicas.

Progresión a Hipotiroidismo manifiesto

Una proporción importante de pacientes con HTS, eventualmente llegan a desarrollar Hipotiroidismo manifiesto o clínico. En estudios prospectivos en los cuales se les ha dado seguimiento de 10 a 20 años, la incidencia acumulativa de aquellos que llegaron a hipotiroidismo clínico varía de 35 a 55%.(15).

La tasa anual de progresión, de Hipotiroidismo Subclínico a Hipotiroidismo Clínico o Manifiesto, se estimó en rangos del 2 al 4%. En este rubro, el riesgo de

progresión se ha relacionado con la concentración inicial de TSH al momento de diagnóstico, así como la presencia de anti-TPO. De esta forma, describieron que el riesgo de progresión se incrementa al doble, cuando los valores iniciales de TSH son superiores a 12 mU/L.

Por otra parte, la regresión espontánea a niveles normales de TSH, se ha descrito en algunos pacientes con Hipotiroidismo Subclínico, sin que este fenómeno no está muy claro. En un estudio de 442 242 pacientes sin enfermedad tiroidea conocida, y sin otra patología endocrinológica, los niveles de TSH estaban elevados en el 3% (5.5 a 10mU/L) de los sujetos incluidos en el estudio. En este grupo de pacientes, que recibieron un seguimiento de 5 años, los niveles de TSH se normalizaron en el 62% de los casos. Los autores describieron, que la normalización de los niveles de TSH se observó con mayor frecuencia entre los pacientes con anticuerpos anti-tiroideos séricos negativos, niveles de TSH menores de 10mU/L y que dicho eutiroidismo se logró en el primer año de diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico (15).

Enfermedad Cardiovascular

Al hacer mención, de la patología tiroidea y su repercusión cardiovascular, se ha observado que existe una asociación entre Hipotiroidismo Subclínico y aumento del riesgo cardiovascular, con subsecuente riesgo de enfermedad cardiovascular manifiesta.

Este incremento en el riesgo de Enfermedad Cardiovascular, se ha descrito de forma particular cuando la concentración sérica de TSH se está sobre 10mU/L. Sin embargo, estos datos resulta un tanto inespecíficos por la heterogeneidad de los pacientes que se han incluido en los ensayos clínicos.

Se tiene que hacer mención, de cada uno de los subgrupos en la Enfermedad Cardiovascular y su asociación con la patología tiroidea, de forma precisa, con aquellos pacientes que tienen Hipotiroidismo Subclínico.

- Enfermedad Coronaria (EC). Algunos estudios observacionales han reportado riesgo incrementado de EC en pacientes con HTS. (16-18). Un meta-análisis que incluyó 7 estudios prospectivos, con una cohorte total de 25 977 participantes, de los cuales 2020 pacientes tenían diagnóstico de

Hipotiroidismo Subclínico, muestra una tendencia significativa al aumento de riesgo de Enfermedad Coronaria con niveles séricos elevados de TSH. Al comparar con individuos eutiroideos, los pacientes con TSH mayor de 10mU/L presentaban un incremento significativo de eventos asociados a Enfermedad Coronaria sea, Infarto Agudo del Miocardio no fatal, Muerte Súbita, hospitalización por angor, necesidad de revascularización coronaria; reportando 38.4% en el grupo de pacientes con Hipotiroidismo Subclínico, contra 20.3% en el grupo de pacientes eutiroideos, respecto a eventos asociados a Enfermedad Coronaria; por cada 1000 personas al año, con un riesgo relativo (HR) 1.89%, 95% CI. En contraste, elevaciones menores de TSH (4.5 a 6.9%) no se asociaron con un incremento del riesgo para Enfermedad Coronaria (HR 1, 95% CI). No encontraron diferencias, en el riesgo de Enfermedad Coronaria, respecto a la edad, género, o previa enfermedad cardiovascular, tampoco respecto a niveles de anticuerpos anti-tiroideos (19-20).

- Falla cardíaca. En un análisis de 6 estudios prospectivos, con una cohorte de 25 390 pacientes en total, 2068 fueron diagnosticados con Hipotiroidismo Subclínico. Entre estos, se observó una tendencia de aumento en eventos asociados a deterioro funcional de Insuficiencia Cardíaca, cuando los pacientes presentaban niveles séricos de TSH elevados. Al comparar este grupo de pacientes, con individuos eutiroideos, los pacientes con niveles séricos de TSH entre 10 y 19.9 mU/L presentaron un incremento significativo de episodios de falla cardíaca (40 episodios en 224 pacientes, es decir un 17.9% de pacientes con Hipotiroidismo subclínico, contra 1762 episodios de falla cardíaca en 22 674 pacientes eutiroideos, es decir un 7.8%, con HR 1.86, 95% CI). El incremento en el riesgo de falla cardíaca entre pacientes con TSH de 7 a 9.9 mU/L no fue estadísticamente significativo, y respecto a elevaciones menores de TSH, de 4.5 a 6.9 mU/L, no se asociaron al aumento en riesgo de muerte por falla cardíaca (19-20).

- Stroke: de forma general, parece que no se ha demostrado exista asociación entre Hipotiroidismo y riesgo de Stroke. Se han intentado hacer asociaciones en este rubro, sin embargo, se han visto limitadas respecto al poco número de eventos en la comparación de subgrupos entre pacientes con HTS y Stroke, sin demostrar un patrón definido de asociación.
- Lípidos: algunos, pero no todos los estudios han demostrado una asociación entre elevaciones significativas de TSH y alteración en niveles de colesterol, respecto a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), sin embargo, los niveles de colesterol no fueron ajustados a la edad, y se desconoce si esta situación es clínicamente importante para considerar que existe aumento del riesgo para EC (8). En un estudio transversal, que involucró 25 862 pacientes, con media de edad en 56 años, se encontró que pacientes con elevaciones de TSH entre 5.1 y 10 mU/L, presentaban discreto aumento en la media de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), que aquellos pacientes eutiroideos, es decir 223 versus 216 mg/dl respectivamente (5).

Asociación de hipotiroidismo subclínico y enfermedad renal crónica

La relación entre la función tiroidea y la función renal ha sido estudiada y definida desde hace varias décadas. Se ha descrito que las hormonas tiroideas influyen de forma directa en el crecimiento renal, la Tasa de Filtrado Glomerular, sistemas de transporte tubular renal, además de participar y mediar la homeostasis de agua y sodio (21).

Así, los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), tienen aumento en comorbilidades, principalmente patologías que se relacionan de forma directa al aumento de riesgo cardiovascular, lo cual genera mayor tasa de desenlaces fatales. Sin embargo, a nivel endocrinológico, se pueden describir otras alteraciones: la deficiencia de eritropoyetina, enfermedad ósea metabólica, exceso de hormona paratiroidea y deficiencia de vitamina D (21).

Un rubro que ha ido aumentando en importancia clínica, y necesidad de investigación, en el contexto de alteraciones endocrinológicas, es la presencia de patología tiroidea en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Algunas de estas alteraciones aparecen desde las etapas iniciales o de la enfermedad, pero se acentúan al llegar a estadios avanzados de la enfermedad (ERC KDOQI IV-V). Existen reportes de estudios, que describen en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, en todos sus grados, tienen diagnóstico de alguna patología tiroidea asociada, sea Hipotiroidismo Subclínico, Hipotiroidismo Manifiesto, o Hipertiroidismo (22-24).

Patología tiroidea y función renal

Hablar de la patología tiroidea y su repercusión en la Función Renal, es explicar el mecanismo por el cual, las hormonas tiroideas contribuyen de forma directa, al desarrollo y funcionamiento renal, participando en la regulación de varios mecanismos y sistemas de co-transporte tubular, incluyendo transportador Na-K, bomba de intercambio Na-H⁺, y la bomba de intercambio Na/K ATPasa a nivel de túbulo proximal (21; 28).

Estos mecanismos de influencia, no son intrínsecos a la función renal, algunos otros mecanismos interfieren de forma indirecta en las alteraciones que pueden desarrollarse a nivel renal. Algunos de los efectos pre-renales de las hormonas tiroideas están mediados a través de los cambios en sistema cardiovascular (CV), en sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), y flujo sanguíneo renal (23). De acuerdo a algunos reportes realizados a nivel mundial, se estima que en Estados Unidos de América, de un total de 16 533 pacientes incluidos en el estudio NHANES III, que no se conocían con patología tiroidea previa, el 4.3% de ellos resultaron con diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico. La prevalencia era mayor en pacientes añosos, mujeres que en hombres, y blancos que negros; datos compatibles con los ya descritos en apartados previos.

Los cambios en la función renal ocasionados por alteraciones en la función tiroidea, específicamente cuando los pacientes tienen Hipotiroidismo Subclínico, se basan en la modificación de los mecanismos de función tubular y glomerular de

forma directa, e indirectamente a través de cambios en la función cardiaca y vascular, además de cambios en Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (23). Estos mecanismos se explican a continuación:

Cambios hemodinámicos

El Hipotiroidismo está relacionado con alteraciones importantes en la contractilidad y gasto cardiaco, consumo cardiaco de oxígeno, resistencias vasculares, tensión arterial y conducción cardiaca. Se han descrito disminución de función sistólica ventricular y retraso en la relajación diastólica mediante inducción de hipotiroidismo en modelos murinos, esto se logró al realizar modificaciones en la transcripción de genes que tienen impacto en la actividad contráctil del miocito. Además, se han logrado determinar que en estos modelos, existe una producción disminuida de vasodilatadores endoteliales, con subsecuente aumento en resistencias vasculares periféricas, explicado por alteraciones en la función del endotelio, así como la alteración de actividad del miocito, por las vías genéticas previamente descritas.

De esta manera, también se ha documentado disminución de la sensibilidad a estímulos beta-adrenérgicos, menor expresión de genes que codifican producción de renina, con menor liberación de la misma, con lo cual el SRAA está disminuido (21; 26).

Cambios a nivel tubular

Los principales cambios que se originan a nivel tubular, en los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico, están determinados por desenlace de hiponatremia y alteración de excreción de agua libre. Esto se explica por disminución de actividad bomba Na/K ATPasa, co-transportador Na-H⁺, que de forma final, concluyen con incremento de la fracción excretada de sodio y pérdida renal de Bicarbonato (esto impide la acidificación urinaria). Una vez sucedido esto, existe un aumento de sensibilidad a nivel de túbulo colector a la Vasopresina (por incapacidad de concentrar orina), incrementando la reabsorción de agua. Todos estos cambios pueden observarse mediante disminución de TFG, reabsorción disminuida de sodio, incremento relativo de secreción y sensibilidad a Vasopresina (21-25).

Cambios a nivel glomerular

Las alteraciones renales del hipotiroidismo también tienen fundamento en cambios estructurales del sistema de filtración renal. Se han descrito asociación respecto a disminución de tamaño y peso renal, disminución de masa tubular, además de cambios glomerulares (21).

La disminución en la TFG, está determinada por adaptación pre-glomerular como mecanismo de vasoconstricción secundario a déficit en absorción de sodio y agua en el túbulo proximal, la vasoconstricción intra-renal puede disminuir el flujo sanguíneo renal y predisponer a lesión renal aguda (28). También se han descrito en modelos animales, calcificación vascular secundaria a disminución en expresión de la proteína G1a (principal inhibidor de calcificación vascular).

Y es entonces, como los cambios mencionados ocasionados por la disfunción de hormonas tiroideas llegan a desarrollar alteraciones de la función renal, determinando elevación de creatinina sérica; existen descripciones que indican, aumentos en el nivel sérico de Creatinina a las dos semanas de presentarse de forma inducida en modelos animales, Hipotiroidismo Clínico o Manifiesto. Además, se ha descrito, que dichos niveles de Creatinina sérica se normalizan de forma rápida posterior a tratamiento de reemplazo con levotiroxina (26-27).

Con respecto a los cambios en la Tasa de Filtrado Glomerular, está descrito que existe impacto cuando se tiene patología tiroidea, de la misma manera, se describió mejoría en el volumen de filtrado una vez cumplidos los 6 meses de eutiroidismo con terapia de reemplazo hormonal, en el grupo de pacientes con Hipotiroidismo Subclínico, comparándolos con aquellos que no recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se encontró, que en el grupo de pacientes con Hipotiroidismo Subclínico con Enfermedad Renal Crónica grados 2, 3 y 4, hubo disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular, que fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento de sustitución con levotiroxina, comparados con los pacientes que si recibían tratamiento con levotiroxina (26, 27, 28).

Tratamiento de hipotiroidismo subclínico

El manejo de pacientes con Hipotiroidismo Subclínico continúa siendo controversial. Existen en la literatura mundial, guías de diferentes asociaciones, principalmente la Asociación Americana de Tiroides (ATA por siglas en inglés), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE por sus siglas en inglés), y la Asociación Europea de Tiroides (ETA por sus siglas en inglés); de acuerdo a estas guías, es que se puede definir los pacientes que son candidatos a tratamiento de sustitución tiroidea con Levotiroxina, definiendo en quienes se debe iniciar, en quienes no se debe iniciar, y el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico (35, 36).

La sustitución hormonal de la función tiroidea debe ser indicada solamente en pacientes con pruebas de función tiroidea anormales. El grado de anormalidad respecto a los niveles séricos de TSH, que justifica el tratamiento es controversial.

No está indicado el tratamiento con Levotiroxina para aquellos pacientes con síntomas de hipotiroidismo, pero con TSH y resto de hormonas tiroideas normales (35-36).

Candidatos para tratamiento con Levotiroxina (T4)

A pesar que de forma general, la mayoría de los expertos recomiendan iniciar tratamiento de pacientes con niveles séricos de TSH mayores a 10 mU/L, el tratamiento de rutina para pacientes asintomáticos con valores de TSH entre 4.5 y 10 mU/L, es controversial.

1. TSH \geq mU/L: Debido a la asociación establecida entre éstos niveles de TSH en pacientes con Hipotiroidismo Subclínico, con enfermedad aterosclerótica, cardiopatía isquémica y con el riesgo incrementado de progresar a Hipotiroidismo manifiesto o clínico, se indica tratamiento en este grupo de pacientes (35, 36).

2. TSH entre 7.0 a 9.9 mU/L: Se recomienda iniciar tratamiento en los pacientes menores de 65 años, ya que existen reportes en la literatura mundial, del incremento en la mortalidad por causas cardiovasculares en éste grupo de pacientes. Ya que no se tienen reportes de ensayos clínicos grandes que evalúen el efecto de iniciar tratamiento en pacientes con niveles séricos de TSH entre 7-

9.9mU/L, mayores de 65 años, se limita el tratamiento para este grupo de pacientes cuando existan síntomas convincentes de hipotiroidismo (35, 36).

3. TSH 4.5 A 6.9 mU/L: Existe la recomendación de iniciar tratamiento en este grupo de pacientes, cuando además sean menores de 65 años de edad, presenten síntomas convincentes de Hipotiroidismo, o presenten niveles séricos de auto anticuerpos anti-TPO en títulos elevados.

No se recomienda iniciar tratamiento en pacientes mayores de 65 años sin otras comorbilidades (35,36).

4. Infertilidad o intención de embarazo: Se indica iniciar tratamiento de reemplazo de función tiroidea con Levotiroxina (T4) en mujeres con Hipotiroidismo Subclínico, con disfunción en ciclo ovárico, diagnóstico de infertilidad, o en intento de concepción/embarazo (35-36).

Algunos expertos sugieren que la presencia de factores de riesgo para Enfermedad Cardiovascular, es razón necesaria para iniciar tratamiento con Levotiroxina. El tratamiento puede mejorar la contractilidad cardíaca y las concentraciones séricas de lípidos en algunos pacientes, de esta forma, mejorar los niveles séricos de lípidos, tiene resultado cardioprotector (12).

Siendo así, determinar la frecuencia de HTS entre pacientes con Enfermedad Renal Crónica, resultaría fundamental para el desarrollo de posteriores estudios observacionales y de intervención, que permitan delimitar en nuestro medio, los beneficios de iniciar tratamiento de sustitución de la función tiroidea y su efecto en el retraso de progresión de la Enfermedad Renal Crónica.

Planteamiento del problema

En México, la Enfermedad Renal Crónica es una de las principales causas de mortalidad, independientemente de la etiología de la misma. Ya se ha descrito de forma amplia, que la principal causa de dicho padecimiento, es Nefropatía por Diabetes Mellitus tipo 2. Ambas patologías se han relacionado con alteración de la función tiroidea, sea Hipertiroidismo, Hipotiroidismo clínico o hipotiroidismo subclínico. La relación no se ha descrito de forma precisa en el caso de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, sin embargo, ha tomado interés en últimos años la asociación dada entre progresión de la Enfermedad Renal Crónica, en aquellos pacientes que tienen hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo clínico, ya que se considera al Hipotiroidismo Subclínico como factor de riesgo significativo para desarrollar Enfermedad Renal Crónica en poblaciones con diabetes.

Existe en la literatura mundial, principalmente en países asiáticos y en algunas poblaciones europeas la recomendación de descartar de forma sistemática el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en pacientes con Enfermedad renal crónica, sin embargo aún no hay guías al respecto, pero se ha comenzado a implementar en muchos países, el análisis del perfil tiroideo como parte de los estudios para Enfermos Renales. Esta postura, también se ha iniciado a implementar en México, específicamente se ha publicado información de Veracruz, sin embargo también se está realizando en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" el abordaje diagnóstico de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico en enfermos renales, aunque aún no se ha establecido la frecuencia y situación epidemiológica en el mismo. debido a esto consideramos que es importante definir estos datos ya que su diagnóstico implicaría una intervención terapéutica posteriores con sustitución de función tiroidea y evaluar el impacto de este problema en la progresión de la Enfermedad Renal Crónica, por lo que se planteó el siguiente proyecto de investigación ya que en gran parte de México, y específicamente en el estado de Michoacán, no hay estadísticas sobre la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Justificación

El Hospital General “Dr. Miguel Silva”, es uno de los principales Hospitales de referencia del estado de Michoacán. Dada la importancia de la enfermedad renal crónica para el estado de Michoacán, el Hospital cuenta con un servicio de Nefrología independiente, donde se lleva la atención de una enorme cantidad de enfermos renales. No se cuenta con estadísticas bien establecidas de Servicio de Nefrología del Hospital, pero en promedio se atienden entre 40-50 pacientes semanalmente con Enfermedad Renal Crónica. Además también se cuenta con un servicio de Endocrinología, que entre otras funciones, evalúa en consulta a los pacientes con alteraciones de la función tiroidea.

Dado que se ha identificado que el hipotiroidismo subclínico resulta ser un fuerte predictor de progresión y de mortalidad en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, además como factor de riesgo para desarrollo de nefropatía y enfermedad cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, la información epidemiológica respecto a la frecuencia de HTS en este grupo de pacientes, permitirá detectar su participación en la mortalidad, morbilidad de los pacientes renales, así como representar un beneficio de tratamiento hormonal para lograr un estado de eutiroidismo de estos pacientes.

El determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico entre pacientes que tienen diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica, además de establecer las bases epidemiológicas de este problema en nuestro medio, da lugar a la realización de estudios de intervención posteriores donde se evalúe el beneficio de la sustitución de función tiroidea así como el impacto en la progresión de la Enfermedad Renal Crónica.

El estudio fue de riesgo mínimo, dado que solo se definió la presencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes que acuden a la consulta, y las muestras fueron tomadas como parte de su protocolo de estudio y seguimiento de patología

renal. Además, dada la estrecha relación existente de distintas patologías endocrinológicas con la Enfermedad Renal Crónica, fue factible que en el seguimiento de algunos casos, realizar tamizaje de Enfermedad Tiroidea, por lo que se solicitaron pruebas de función tiroidea, y así, realizamos diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico. Por otra parte, el seguimiento de los pacientes que fueron diagnosticados con Hipotiroidismo Subclínico, se llevó a cabo por parte del Servicio de Endocrinología y del Servicio de Nefrología, ya que se tiene establecida como línea de investigación, las repercusiones de esta patología en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Objetivo general

- Determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico y las características cardiometabólicas, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4.

Objetivos específicos

- Identificar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4 a quienes se evaluará función tiroidea.
- Detectar el diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica dependiendo del grado de la enfermedad.
- Determinar la presencia de enfermedades cardiometabólicas en los pacientes con hipotiroidismo y Enfermedad Renal Crónica, perfil de lípidos y tratamiento para Dislipidemia.

Hipótesis

No requiere hipótesis.

Material y Métodos

Diseño de estudio

Tipo y clasificación del estudio

Ensayo descriptivo, observacional, transversal, analítico, prospectivo.

Universo o población

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4.

Muestra

Pacientes de consulta externa de Servicio Nefrología y Endocrinología, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4”, del mes Junio de 2019 a Marzo 2020 que cumplan los criterios de inclusión.

Si bien no se cuenta con una estadística definida respecto al número de consulta diaria, se estimó que alrededor de 40 pacientes son citados de forma semanal en dichos servicio; con este dato, se ha calculó un total de población de forma anual (N), de 2340 pacientes, con un nivel de confianza 95%, con proporción del 10%, requiriendo entonces, un tamaño de muestra ajustada a pérdidas, de 65 pacientes. Esto, se basó en los resultados mostrados en diversos estudios, que reportan una prevalencia de 4.3% a 15%, con una media del 10% respecto a prevalencia, como se muestra en los resultados de estudio Third National Health and Examination Survey (NHANES III), realizado en Estados Unidos de Norteamérica.

La selección de los pacientes se dirigió por los criterios de inclusión y exclusión, y se ingresaron al estudio de forma consecutiva de acuerdo al calendario de citas de cada Servicio participante.

Definición de las unidades de observación

Pacientes de la consulta externa del servicio Nefrología y Endocrinología, que al inicio del estudio, se documente diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4.

Definición del grupo control

No aplica.

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4.
- b. Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- c. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de enfermedad Tiroidea previa (Hipotiroidismo) en tratamiento con levotiroxina.
- b. Pacientes embarazadas.
- c. Pacientes con diagnóstico de sepsis.
- d. Pacientes con diagnóstico de Cáncer activo.

Criterios de eliminación

Ninguno.

Definición de variables y unidades de medida

Objetivo específico	Variable de estudio	Definición Operacional de las Variables	Clasificación de variable	Unidades de medida
Identificar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4 a quienes se evaluará función tiroidea.	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Número de años
	Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Cualitativa dicotómica	Masculino y Femenino
	Índice de Masa Corporal (IMC)	Es la relación que existe entre el peso y la talla.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
	Frecuencia Cardíaca	Número de pulsaciones (latidos del corazón) por unidad de tiempo.	Cuantitativa discreta.	Latidos/min
	Presión Arterial Media	Se considera como la presión de perfusión de los órganos corporales. Se cree que una PAM mayor a 60 mmHg es suficiente para mantener los órganos de la persona promedio.	Cuantitativa discreta.	mmHg.
	Tasa de filtrado glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Cuantitativa continua	Mililitros/min uto
	Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra	Cuantitativa continua	mg/dL

		en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.		
Detectar el diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica dependiendo del grado de la enfermedad.	Concentraciones séricas de TSH Concentración sérica de T4L normal	Hipotiroidismo subclínico es la presencia de niveles por encima del rango normal de TSH (>5 mU/L) Nivel de T4L dentro del rango normal, establecido por el laboratorio donde se realizará la determinación.	Cualitativa dicotómica Cualitativa Dicotómica	Si/No. Si/No
Determinar la presencia de enfermedades cardiometabólicas en los pacientes con hipotiroidismo y Enfermedad Renal Crónica, perfil de lípidos y tratamiento para Dislipidemia.	Enfermedades crónicas	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta.	Cualitativa politómica	1.Hipertensión arterial sistémica 2.Diabetes mellitus 2 3.Cardiopatía isquémica 4.Otras
	Colesterol LDL	Colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) desde el hígado hacia los tejidos.	Cuantitativa continua	mg/dl
	Colesterol HDL	Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL) desde los tejidos al hígado para su procesamiento	Cuantitativa continua	Mg/dl
	Triglicéridos	Compuesto químico formado por una molécula de glicerol esterificada por tres ácidos grasos.	Cuantitativa continua	Mg/dl

	Uso de Estatinas	Las estatinas son un grupo de compuestos bioactivos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, utilizados para disminuir el colesterol.	Cualitativa dicotómica	Si/No
	Uso de Bezafibrato	Sustancia derivada del ácido fíbrico, que se utiliza para disminuir los niveles de triglicéridos en sangre.	Cualitativa Dicotómica	Si/No

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

La información clínica se obtuvo mediante interrogatorio directo con cada paciente que cumplía con los criterios de inclusión al estudio, así mismo, las variables bioquímicas fueron obtenidas de los reportes de laboratorio realizados a dichos pacientes. Previo a la inclusión de los pacientes, se les explicó de forma precisa y detallada, las implicaciones de su participación.

Los datos obtenidos se registraron en un formato diseñado específicamente para el proyecto de investigación (Anexo N). La información de todos los pacientes fue concentrada en una base de datos de Excel®. El análisis estadístico se realizó con SPSS® versión 23.

Los pasos a seguir durante el periodo de selección de pacientes, fueron los siguientes:

1. Se acudió a Consulta Externa de Servicio Endocrinología y Nefrología, para identificar pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica, dentro de grados 2, 3 y 4.
2. Se seleccionó a los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.
3. Mediante previa explicación detallada, se firmó consentimiento bajo información, de acuerdo a las características del estudio.

4. En una ficha de identificación, registramos de cada paciente, datos como nombre, edad, sexo, peso, talla; denominando bitácora de datos anexada en apartado correspondiente.
5. Realizamos toma de muestra sanguínea y procesamiento en el laboratorio clínico correspondiente en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.
6. Se recabaron resultados de laboratorio de acuerdo a los horarios establecidos por servicio de Laboratorio Clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, para obtener registro y documentar en bitácora para la recolección de datos.
7. Se analizaron los datos y posteriormente los resultados obtenidos.
8. Los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica e Hipotiroidismo Subclínico, fueron notificados de dicho resultado y recibieron seguimiento por parte de servicio correspondiente.

Prueba piloto: N/A

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Los resultados se presentaron como proporción para variables nominales y como media \pm desviación estándar o mediana con rango intercuartíl para variables numéricas con distribución normal o no paramétrica, respectivamente.

Para la comparación entre grupos se usará Chi cuadrada para variables nominales y T de student o U de Mann Whitney para variables numéricas con distribución normal no paramétricas, respectivamente.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su artículo quinto, capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud [LGS, 1997].

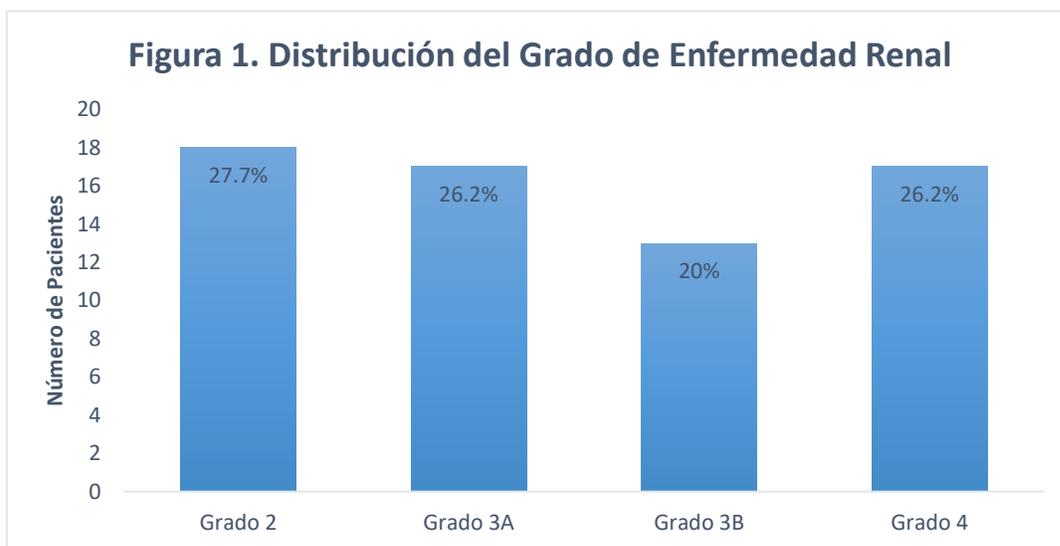
En apego al Código de Nuremberg, respeta la Declaración de Helsinki (Lolas y cols. 2003), con el conocimiento de la declaración de Estambul (tráfico de órganos y turismo en trasplante). (Cumbre internacional, 2008).

RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes durante el periodo de estudio con una edad media de 60 ± 17 años y predominio del género femenino (58%). El promedio de la Tasa de Filtrado Glomerular fue 47 ± 20 mL/min/1.73m² e índice proteinuria/creatinuria 250 ± 700 mg/g (Tabla 1).

Tabla 1. Características Clínicas y Bioquímicas de los pacientes (n=65)	
Sexo F/M n (%)	38/27 (58/42)
Edad (años)	60±17
Peso (kg)	75.6 ±17
Etiología de la Enfermedad Renal Crónica n (%)	
Diabetes Mellitus	46 (71)
Otros (Incluida Hipertensión Arterial Sistémica)	14 (22)
Enfermedad Glomerular	3 (5)
Litiasis Renal	2 (3)
Glucosa (mg/dL)	130 ± 69
Creatinina sérica (mg/dL)	1.6 ± 0.7
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	28 ± 14.3
Tasa de Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m ²)	47 ± 20
Índice Proteinuria/Creatinuria (g/g)	0.25 ± 0.7
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión Arterial Sistémica	52 (81)
Diabetes Mellitus 2	42 (65)
Accidente Vascular Cerebral	2 (6)
Cardiopatía Isquémica	1 (2)
Enfermedad Vascul Periférica	0
C-LDL	107.5 ± 35.6
C-HDL	48.9 ± 15.5
Triglicéridos	172.9 ± 95.9
TSH (mUI/L)	2.8 ± 1.8
T4t (ug/dL)	7.3 ± 1.2
T3t (ng/dL)	93 ± 22.7
*Media y desviación estándar. C-LDL Colesterol de baja densidad. C-HDL Colesterol de alta densidad. TSH Hormona Estimulante de Tiroides. T4t Tiroxina total. T3t Triyodotironina total. Fuente: Base de Datos.	

Del total de pacientes, al analizar el grado de Enfermedad Renal Crónica se encontró que el más frecuente fue el 2 con 18 (27.7%) pacientes, seguido del grado 3A y 4 con 17 (26.2%) pacientes, finalmente solo 13 (20%) pacientes del grado 3B, tal como se observa en la figura 1.

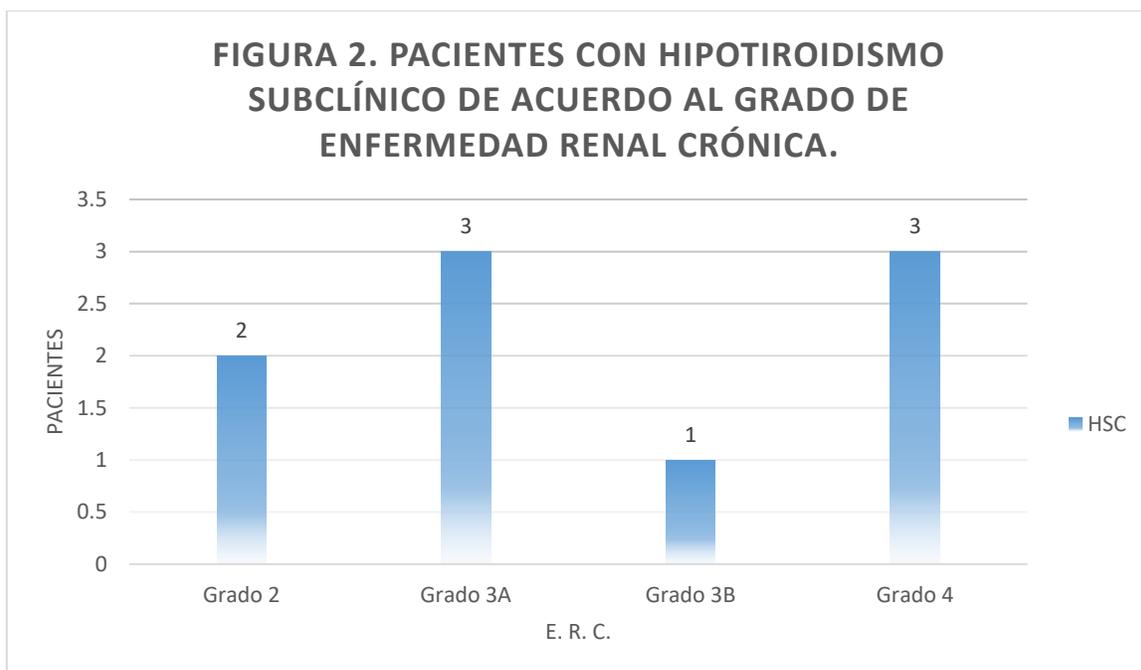


Fuente: Base de Datos.

En la muestra estudiada la TSH promedio fue de 2.8 ± 1.8 mIU/L, T4L 1.5 ± 2 ng/dL y T3L 2.6 ± 0.4 pg/mL (Tabla 2). De estos, 9 (14%) pacientes cumplieron con criterios diagnósticos de Hipotiroidismo Subclínico. No se encontró diferencias en la frecuencia de hipotiroidismo subclínico de acuerdo al grado de enfermedad renal crónica (grafica 2).

Tabla 2. Perfil tiroideo	
TSH (mIU/L)	2.8 ± 1.8
T4t (ug/dL)	7.3 ± 1.2
T4l (ng/dL)	1.5 ± 2
T3t (ng/dL)	93 ± 22.7
T3l (pg/mL)	2.6 ± 0.4
Media y desviación estándar Fuente: Base de Datos	

De acuerdo al grado de enfermedad renal crónica se observó un mayor número de casos de hipotiroidismo subclínico en el grado 3A y 4 en comparación al grado 2 y 3B (figura 2); sin embargo, por el número pequeño de pacientes no se encontró significancia estadística.



Fuente: Base de Datos.

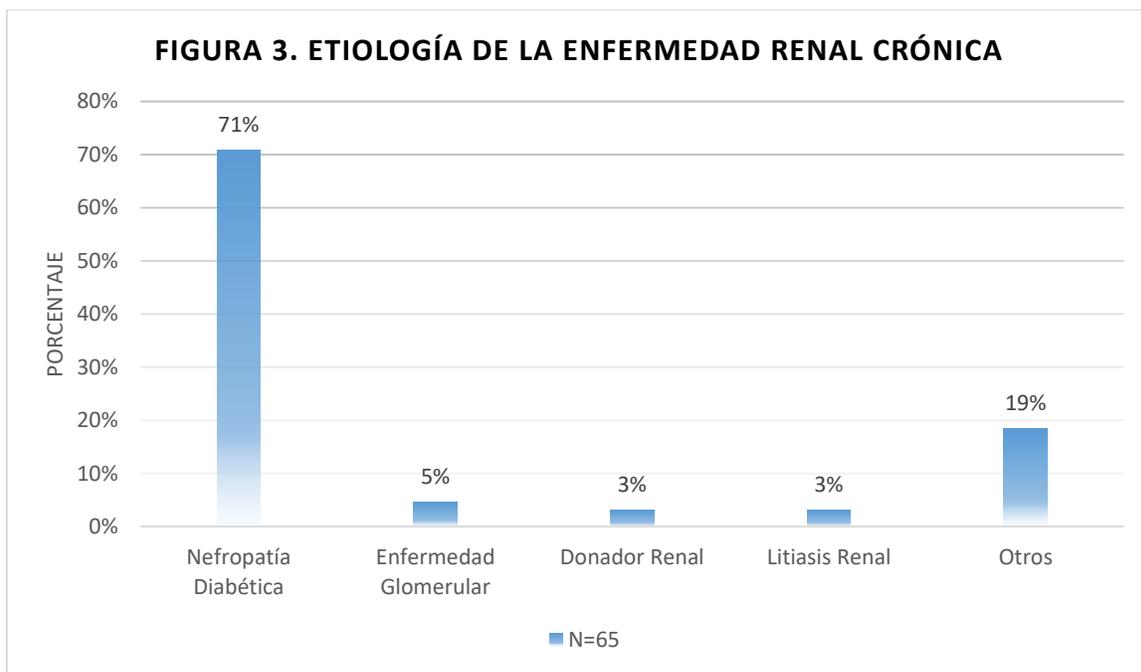
Al comparar los pacientes que cumplieron con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico con aquellos que presentaron perfil tiroideo normal, encontramos que una mayor proporción de pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieron índice de proteinuria/creatinuria mayor a 1 g/g (33 vs 11%, $p= 0.007$), sin diferencias en otras variables (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico (HSC)

	Con HSC (n=9)	Sin HSC (n=56)	P
Sexo F/M n (%)	3 (33.3) /6 (66.6)	35 (62.5)/21(37.5)	NS
Edad (años)	71 (50-78)	59 (50-72)	NS
Peso (Kg)	83 (72-90)	72 (63-83)	NS
Talla (metros)	1.68(1.57-1.72)	1.56(1.5-1.67)	NS
Glucosa (mg/dl)	99(89-144)	106(88-135)	NS
HbA1c (%)	7.1(5.4-8)	6.6(5.7-8)	NS
Albúmina (gr/dl)	3.8(3.3-4.3)	4.2(3.6-4.6)	NS
Creatinina (mg/dl)	1.4(1.3-2.7)	1.4(1.1-2)	NS
Nitrógeno Ureico (mg/dl)	26.9(19-38)	25(17-34.8)	NS
Tasa de Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m2)	47.1(20-59)	45.5(30-66.5)	NS
Índice Proteinuria/Creatinuria (gr/gr)	0	0	NS
IPrU/CrU >1 g/g n (%)	3 (33)	6 (11)	0.007
Triglicéridos séricos totales mg/dL	160(119.5-248.5)	145(118-200)	NS
C-HDL total mg/dL	45(40.5-55)	47(39-54)	NS
C-LDL total mg/dL	115(64.5-157)	109(88-125)	NS
C-LDL ≤ 100 mg/dL n (%)	3 (5)	23 (35)	NS
Hipertensión Arterial Sistémica n (%)	6 (9)	46 (73)	NS
Diabetes Mellitus n (%)	6 (9)	36 (56)	NS
Cardiopatía Isquémica n (%)	0	1 (2)	NS
Accidente Vascular Cerebral n (%)	1 (2)	2 (4)	NS
Estatinas	3 (5)	25 (38)	NS
Bezafibrato	1 (2)	6 (9)	NS
Mediana y Rango intercuartil. C-HDL Colesterol de alta densidad. C-LDL Colesterol de baja densidad. NS: no significativa.			
Fuente: Base de Datos.			

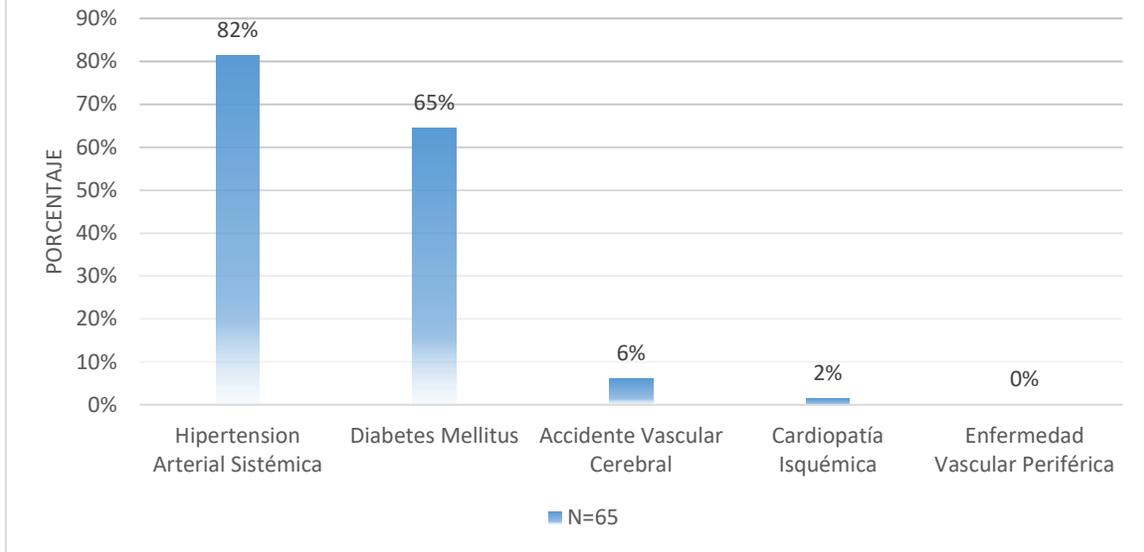
En el total de la muestra se encontró que la Nefropatía Diabética (71%) fue la etiología más frecuente de Enfermedad Renal Crónica; ningún paciente había tenido Infarto Agudo del Miocardio, Enfermedad Vascular Cerebral, Enfermedad Arterial Periférica (figura 3).

En la muestra estudiada se encontró que 54 (82%) pacientes tenían diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica (figura 4), 38 pacientes (58.5%) presentaban hipertrigliceridemia, 45 pacientes (69%) presentaron hipercolesterolemia a expensas de C-LDL, de los cuales solamente 26 pacientes (40%) tenían niveles de C-LDL en metas de control a 100 mg/dL, de los cuales 3 eran del grupo de pacientes con criterio diagnóstico para Hipertiroidismo Subclínico. El uso de estatinas se documentó en 28 pacientes (43%), mientras que solamente 7 pacientes (11%) tenían tratamiento con Fibratos.



Fuente: Base de Datos.

**FIGURA 4. ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS EN
PAPACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**



Fuente: Base de Datos.

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que el Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con diversos grados de Enfermedad Renal Crónica se asoció a una mayor proporción de pacientes con IPrU/CrU > 1 g/g, este hallazgo tiene impacto porque se ha observado en otros estudios la asociación del IPrU/CrU >1 gr/gr con una mayor progresión de la Enfermedad Renal Crónica, así como incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. Tal como lo describe Arnlov J y colaboradores, en un estudio publicado en el año 2001, donde incluyeron 1568 pacientes sin Diabetes Mellitus y sin Hipertensión Arterial, encontraron en un seguimiento a 6 años, incremento de 3 veces del riesgo a desarrollar Enfermedad Cardiovascular cuando presentaban IPrU/Cr anormal ($p=0.0001$).

A pesar que el impacto del Hipotiroidismo Subclínico en la función cardiovascular ha sido ampliamente descrito, en el ámbito de la Enfermedad Renal Crónica, algunos estudios han descrito una relación importante en la progresión acelerada de la enfermedad renal, tal como lo describe *Jian-Bo Zhou et al*, sugiriendo que los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico presentan un mayor riesgo de desarrollar Enfermedad Renal Crónica. La falta de evidencia en nuestro medio y a nivel mundial impide establecer una postura precisa.

En este estudio descriptivo, transversal y observacional, se buscó determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4, así como la características de los pacientes con dicho diagnóstico, obtenidos de la consulta externa de Nefrología, Endocrinología y Medicina Interna; en el cual se logró determinar que de 65 pacientes incluidos en el estudio, 9 pacientes resultaron con Hipotiroidismo Subclínico, estableciendo una frecuencia de 13.8 %, contrastando con lo descrito en el estudio de S. Bajaj and cols, publicado en abril del 2017, estableció una prevalencia aproximada en 41.1% dentro de su grupo de estudio que involucro pacientes en hospitales de India, con características basales similares a nuestro estudio, con la diferencia de excluir pacientes con diagnóstico concomitante de DM2. Estos datos difieren de forma

significativa, con el grupo poblacional occidental descrito en el estudio NHANES III (1994), donde describieron en 16 533 pacientes, una prevalencia de 4.3%.

Respecto a las características de los pacientes que se obtuvieron en nuestro estudio, se encontró mayor frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico en hombres (6) vs mujeres (3), esto difiere de lo descrito por *Yi-Cheng Chang y cols*, en un estudio comparativo publicado en el año 2018, que incluyó 1139 pacientes con Hipotiroidismo Subclínico, el 69.3% fueron mujeres, edad media de presentación al momento del diagnóstico fue 46.4 ± 14.1 , la tasa de filtrado glomerular estimada presentó una media de 83.4 ± 18.06 ml/min/1.73m²; mientras que en nuestro estudio la edad media de diagnóstico fue de 71 años, además la Tasa de Filtrado Glomerular al momento del diagnóstico fue de 47.1 ml/min/1.73m². El porcentaje de pacientes diabéticos con diagnóstico de Diabetes Mellitus e Hipotiroidismo Subclínico fue un tanto similar, guardando proporciones respecto al número total de pacientes incluidos en el estudio (6.23 vs 9), Hipertensión Arterial Sistémica (20.7 vs 9 %).

Se encontró similitud de aumento en la frecuencia de Hipotiroidismo subclínico aumenta respecto a disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular estimada, por mencionar algunos estudios, en el estudio NHANES III (National Center for Health Statistics third national Survey), reportó la prevalencia de 10.9%, 20.4%, 23% y 23.1% en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grados 2, 3A, 3B y 4, respectivamente.

Si bien los resultados coincidieron con muchas de las publicaciones comentadas, una de las grandes limitantes para su interpretación, fue el número reducido de pacientes incluidos en el estudio, ya que la comparación era con estudios que involucraban una gran cantidad de muestra de estudio. Otra de las limitantes fue la intermitencia en disponibilidad de reactivos para análisis de las muestras.

Las publicaciones en nuestro medio son escasas o nulas, por lo cual, se debe continuar investigando el impacto que tiene el Hipotiroidismo Subclínico en la

Enfermedad Renal Crónica, tanto en el desarrollo como, por el impacto directo ya comentado, en los desenlaces cardiovasculares y mortalidad. Así como el impacto de en proteinuria y Tasa de Filtrado Glomerular cuando se logra el eutiroidismo en este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

- La frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico, las características clínicas y bioquímicas, fue similar a lo ya publicado en la literatura.

Referencias bibliográficas:

1. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38:583.
2. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, et al. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:548.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
4. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002; 162:773.
5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526.
6. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:77.
7. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:87.
8. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76.
9. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591.
10. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145:573.
11. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169:2011.
12. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379:1142.

13. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575.
14. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44:440.
15. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4124.
16. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270.
17. Moon S, Kong SH, Choi HS, et al. Relation of Subclinical Hypothyroidism is Associated With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Adults With High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol* 2018; 122:571.
18. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:533.
19. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304:1365.
20. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126:1040.
21. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ; Thyroid Dysfunction and Kidney Disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord* (2017) 18:131–144.
22. Díaz Vivanco Denisse. Prevalencia de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Terapia de sustitución renal del Instituto Mexicano del Seguro Social Veracruz Norte Unidad Médica de Alta Especialidad H.E No. 14 CMN “Adolfo Ruíz Cortínes” (2015).

23. Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clinical Endocrinology* (2005) 62: 423–427.
24. Yong Chen, Ganlin Wu, Meirong Xu. The effect of L-thyroxine substitution on oxidative stress in early-stage diabetic nephropathy patients with subclinical hypothyroidism: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Jan; 50 (1):97-103.
25. Jian-Bo Zhou, MD, PHDa, Hong-Bing Li. Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects. *Medicine* (2017) 96:15(e6519).
26. Periklis Dousdampanis, Konstantina Trigka; The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs* 2014; 37 (1):1-12.
27. S Bajaj, N Purwar, A Gupta, et al. Prevalence of hypothyroidism in nondiabetic chronic kidney disease and effect of thyroxine replacement on estimated glomerular filtration rate. *Indian J Nephrol* 2017; 27:104-7.
28. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan; 23 (1): 22-6.
29. Connie M. Rhee, Yanjun Chen, Amy S You, et al. Thyroid status, quality of life, and mental health in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug 7; 12(8):1274-1283.
30. Díez JJ, Iglesias P. Concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos en pacientes diabéticos con hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Nutr*. 2014.
31. Gonzalez Gil L, de la Sierra A. Prevalencia de hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular en la población con hipotiroidismo subclínico. *Med Clin (Barc)*. 2016.
32. Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 3; 9:511.
33. N Pearce Elizabeth. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2012, 97(2):326–333.
34. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 7:501-9.

35. Bekkering G E, Agoritsas T, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365:l2006.
36. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22(12):1200.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Teléfono:

Dirección:

Variable de estudio	Clasificación de variable				Unidades de medida
Edad					Años cumplidos
Género	M / F				Marcar con una X
Enfermedades crónicas: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial sistémica • Diabetes mellitus • Hipercolesterolemia • Hipertrigliceridemia • Obesidad grado 1-3 • Obesidad Mórbida • Sobrepeso. • Cardiopatía isquémica. • Enfermedad Cerebral Vascular. • Enfermedad Arterial Periférica. 	() () () ()				Marcar con una X
Estadio de la Enfermedad Renal Crónica: <ul style="list-style-type: none"> • II • III • IV 	() () ()				Marcar con una X
Laboratorios <ul style="list-style-type: none"> LDL HDL VLDL Colesterol total Triglicéridos TSH T3 libre T3 total T4 libre T4 total Glucosa Urea Creatinina TFG 					
Signos vitales <ul style="list-style-type: none"> • Tensión arterial • Frecuencia cardiaca • Frecuencia respiratoria • Saturación de oxígeno. 					
- Tratamiento con Bezafibrato					
- Tratamiento con Estatinas					
- Peso					
- Talla					

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Morelia, Michoacán a _____ del mes _____ 2019.

Yo: _____
Con Número telefónico: _____ Número de Expediente _____ y con dirección:

Acepto ser paciente de la consulta Externa del Servicio de **Nefrología ó Endocrinología**, del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, se me ha informado del proyecto de investigación que se realizará en dicho hospital durante el periodo de 01 de Junio 2019 al 31 de Diciembre 2019, que lleva por título: **“Frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico y características cardiometabólicas, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 2, 3 y 4”**. El proyecto de investigación mencionado, será realizado en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, por el médico residente de 4to año del Servicio Medicina Interna Dr. Félix Eduardo Pineda Valdovinos.

Para lo cual se me ha pedido participar en el mismo, explicándome que será necesario realizarme estudios de laboratorio para analizar la función de mi glándula tiroides, por lo tanto me tomarán muestras sanguíneas para enviar a laboratorio. El estudio no tendrá costo alguno para mi persona, y los resultados se me entregarán en la siguiente consulta de acuerdo a mi carnet de citas. También revisarán mi expediente para obtener información sobre mi Enfermedad Renal y otras Enfermedades que me hayan diagnosticado anteriormente. Me han explicado ampliamente y de forma verbal, que se trata de una evaluación de mínimo riesgo para mi persona.

Este proyecto de investigación se realiza bajo las normas que rigen la investigación clínica en el Estado de Michoacán, de acuerdo a la Ley General de Salud, las Guías de Práctica clínica Nacionales e Internacionales, la declaración de Helsinki que menciona lo siguiente: “Cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un debilitamiento del estado físico o mental del paciente, el médico deberá actuar únicamente en interés del paciente”. Además, el proyecto de investigación cuenta con aprobación por parte del Comité de Ética y del Comité de Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” sede del proyecto.

Por lo anterior, **ACEPTO VOLUNTARIAMENTE** mi participación, toda vez que se me ha notificado la confidencialidad que se obtendrá de mis datos personales, que no serán accesibles para personas ajenas a este proyecto, ni será identificable en caso de ser publicados los resultados. Me han explicado que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que yo lo considere conveniente, sin que mi decisión afecte la atención médica que recibo en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

<hr style="border: none; border-top: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"/> Nombre y firma del Paciente	<hr style="border: none; border-top: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"/> Nombre y firma testigo 1
<hr style="border: none; border-top: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"/> Nombre y firma testigo 2	<hr style="border: none; border-top: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"/> Dr. Félix Eduardo Pineda Valdovinos Residente 4to año Medicina Interna

Para inconformidades o solicitar alguna información extra, puede contactar a la Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio, **PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**, al teléfono 443 337 0967.