

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION**

**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DE LAS  
HORMONAS TIROIDEAS EN LA  
EVOLUCION DE LA INSUFICIENCIA  
RENAL AGUDA**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA  
FAVIOLA MUÑIZ CASTILLO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIZACIÓN EN:  
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN ABRAHAM BERMÚDEZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

**AGRADECIMIENTO**

**POR SU COLABORACION EN ESTE TRABAJO A LOS DOCTORES**

**MARTHA ISABEL GONZALEZ PEREZ**

**FORTINO CHAVEZ CARBAJAL**

**VICENTE TOVAR TOVAR**

**RAFAEL CAMPUZANO RODRIGUEZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Director del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Dr. José Carlos Pineda Márquez.

Asesor de tesis:

Dr. Juan Abraham Bermúdez



Jefe de Enseñanza y Profesor Titular del curso

Dr. Juan Manuel Vargas Espinoza

Jefe del Servicio de Medicina Interna

Dr. José Antonio Alanís Ugarte

Residente de 4º. Año de Medicina Interna

Dra. Faviola Muñoz Castillo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## INDICE.

	Pág.
INTRODUCCION	01
MARCO TEORICO	04
PROBLEMA Y ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVO	16
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda es un problema médico frecuente con una tasa de mortalidad muy elevada, a pesar de las mejoras en los cuidados de soporte [1-3].

Algunos trabajos en IRA (insuficiencia renal aguda) experimental han sugerido varias maniobras terapéuticas, algunas de las cuales han resultado en disminución en la gravedad o reversibilidad de IRA isquémica o tóxica en modelos animales.

La insuficiencia renal aguda se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal en un periodo de horas a días en un riñón previamente sano y que da por resultado falla del riñón para excretar productos de desecho del nitrógeno y para mantener el equilibrio hidro electrolítico.[4]

La definición comúnmente usada de falla renal aguda incluye:

- 1) un incremento en la creatinina sérica de  $> o = 0.5\text{mg/dl}$  sobre el valor basal
- 2) Un incremento de más de 50% de la creatinina sérica sobre el valor basal.
- 3) Una reducción en la depuración de creatinina

La IRA es un síndrome que aparece en tres contextos clínicos:

- 1) Como respuesta adaptativa a la depleción de volumen grave, con hipotensión en presencia de nefronas normales a nivel estructural y funcional.
- 2) En respuesta a lesiones citotóxicas del riñón que determinan alteraciones de su estructura y de su función, y
- 3) Cuando se bloquea el paso de orina.

Por eso se clasifica en IRA pre renal, íntinseca o renal y pos renal.

Los cambios en la morfología de las células epiteliales renales asociados con la IRA son sutiles en un principio. En este proceso se han reconocido al menos 3 destinos celulares: morir por necrosis franca o apoptosis; replicarse y dividirse o permanecer indiferentes ante el estrés.

Si los glomérulos o los túbulos se encuentran anatómicamente intactos, pero la depuración de diversas sustancias se encuentra limitada por factores que comprometen la función renal, se utilizan los términos de insuficiencia renal aguda pre renal.

La tasa de mortalidad tiene una frecuencia aproximada de 7 % entre pacientes admitidos al hospital con azoemia prerrenal y más de 80% entre pacientes con falla renal aguda por otros factores que lesionan el parénquima renal, que puede ser post operatoria, sepsis o politraumatizados. En casos de insuficiencia renal aguda post renal la mortalidad es menor de 5% de los enfermos si se puede resolver la obstrucción. [4]

Existen condiciones que llevan a la lesión renal aguda isquémica: La depleción de volumen intravascular e hipotensión arterial, como en el caso de pérdidas gastrointestinales, dérmicas, renales, por hemorragias o choque, que favorecen la reducción local o generalizada en el flujo sanguíneo renal, que en la mayoría de las veces se ve perpetuado en pacientes con disminución del volumen intravascular efectivo como en casos de insuficiencia cardíaca congestivo venosa, cirrosis, nefrosis y peritonitis.

Algunos medicamentos tales como ciclosporina, tacrolimus, IECA, AINEs, medios de contraste y anfotericina B pueden llevar a insuficiencia renal aguda por nefrotoxicidad.

Además, las enfermedades vasculares de grandes vasos renales como en el caso de trombosis o embolismo de la arteria renal, clamp arterial y estenosis de la arteria renal;

También la enfermedad vascular renal de pequeños vasos como vasculítis, ateroembolismo, síndrome urémico hemolítico, hipertensión arterial maligna, escleroderma, preeclampsia, anemia de células falciformes, hipercalcemia y rechazo al trasplante.[4]

Algunos estudios en animales han mostrado que el riñón con IRA tiene autorregulación renal deteriorada y con incremento en la vasoconstricción por lesión del endotelio vascular que incrementa la sensibilidad a vasoconstrictores y disminuye la sensibilidad a la acción de vasodilatadores.

## MARCO TEORICO

En el momento actual, la fisiopatología de la insuficiencia renal aguda no esta bien aclarada y es muy compleja, por lo que se han planteado tres paradigmas. [5]

### 1.- Paradigma hemodinámico:

La vasoconstricción renal, el deterioro en el proceso de filtración, obstrucción de los túbulos y la retrodifusión de la orina al intersticio. En base a esto se ha intentado probar que los vasodilatadores como el factor atrial natriurético, la dopamina o los diuréticos (manitol y furosemide) y los agentes anti obstructivos (integrinas) pueden prevenir la falla renal aguda.

### 2.- Paradigma de la célula " fate" (predestinadas)

Luego de la lesión las células "fate", pierden su polaridad, y pueden sufrir tanto necrosis como apoptosis e iniciar un programa de reparación que podría regresar la célula a su estado de polaridad normal. Por lo tanto, las investigaciones se han enfocado sobre el uso de factores de diferenciación y crecimiento elaborados por el desarrollo de nefronas en estudios animales. La IGF-1 se ha probado en varios ensayos clínicos.

### 3.- Paradigma de biología celular interactiva:

La célula tubular actúa como una célula inmune y participa activamente en los eventos inmunes e inflamatorios alrededor de ella, estas células interactúan con otras células y liberan mediadores inflamatorios y sustancias citotóxicas dentro de su ambiente local.

El riñón isquémico produce FNTa, IL-1, IL-8 y proteína-1-quimioatrayente de macrófagos (MCP-1). También sintetiza agentes que lesionan las células incluyendo superóxido y óxido nítrico.

Este paradigma se basa en la capacidad de agentes antineutrófilos tales como depleción neutrófila y anticuerpos anti-ICAM-1 para disminuir la lesión seguida de isquemia /reperfusión.

## MECANISMOS APOPTOTICOS EN FALLA RENAL AGUDA ISQUEMICA

Se ha reconocido que la necrosis es la manifestación mas frecuente de muerte celular asociada con falla renal aguda isquémica.

Uno de los primeros estudios para documentar la presencia de la apoptosis fue un estudio de Schumer y col.[6] En el cual la apoptosis se observo en la corteza renal de ratones 12 horas después de reperfusión. En general los estudios in vitro han mostrado apoptosis y fragmentación del DNA en células tubulares renales durante la hipoxia y reoxigenación. Estudios recientes han mostrado fragmentación del DNA en riñones perfundidos de ratas sujetas a hipoxia [7] y apoptosis en células tubulares renales incluyendo las células LLC-PK1 [8], MDCK [7, 8] y células de túbulo proximal de ratones sujetos a hipoxia química[10], y depleción de ATP [11]. Un hallazgo similar ha sido reportado después en isquemia/reperfusión en vivo en el cual la fragmentación del ADN se asocia con características morfológicas tanto de necrosis como de apoptosis.[9].

### Factores de crecimiento.

Las células requieren factores de crecimiento para su supervivencia y la deficiencia de estos factores induce apoptosis. Aunque el mecanismo de los factores de crecimiento en la modulación de la apoptosis no es preciso, la deficiencia de estos factores desencadena el ligando del receptor de superficie de la célula, la alteración de los oncogenes proapoptóticos y antiapoptóticos, y otros mediadores de las vías de señales apoptóticas.[12].

La alteración de la expresión de los factores de crecimiento y sus receptores se han reportado en varias enfermedades renales. Por ejemplo, se ha demostrado que el nivel de factor de crecimiento epidérmico disminuye durante la fase temprana de reperfusión seguida de isquemia, y este regresa a los niveles basales durante la fase de recuperación de la lesión de isquemia/reperfusión. [12, 13].

Cambios similares en el nivel del factor epidérmico han sido reportados en la orina de humanos con insuficiencia renal aguda.[14]. Por otro lado, también el factor de crecimiento del hepatocito (HGF) esta incrementado en lesión por isquemia/reperfusión en la orina de pacientes con insuficiencia renal aguda. [15].

Se ha demostrado que el factor de crecimiento epidérmico rescata la apoptosis en otras células por interferencia en la vía de fas (receptores de superficie celular). [16] Estudios recientes han demostrado que estos factores de crecimiento aceleran la recuperación de la falla renal aguda isquémica [17, 18], indicando que las alteraciones en los factores de crecimiento juegan un rol importante en la apoptosis así como en la regeneración asociada con la lesión isquémica de la célula tubular.

En contraste uno de los factores de crecimiento, el factor transformador de crecimiento B1 (FCTB1) ha mostrado inducir apoptosis en las células tubulares renales in vitro [19] y en el riñón de ratones transgénicos in vivo.[20]. Los niveles del FTC B1 ha demostrado incrementarse en isquemia/reperfusión.

## ONCOGENES PROAPOPTÓTICOS Y ANTIAPOPTÓTICOS.

Dentro de estas células, los oncogenes proapoptóticos (p53, c.myc, c-fos y algunos miembros de bcl-2. bax o bad) que promueven la apoptosis y oncogenes antiapoptóticos (bcl-2 y bcl-X1) que funcionan como supresores de la apoptosis y el equilibrio entre estos oncogenes puede ser un determinante de apoptosis o sobrevivencia de las células. Los genes supresores de tumor p 53 están involucrados en el paro del ciclo celular, la apoptosis, el control de la integridad del genoma y la reparación del DNA [21, 22]. Bajo algunas condiciones, el p53 induce transactivación transcripcional de genes efectores de apoptosis incluyendo p53 gen proapoptótico, bcl2, antagonista bax, Fas y otros mediadores [21, 23]. La activación del protooncogen nuclear (c-myc), también ha sido implicado en el control de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis [24].

Los protooncogenes c-myc, c-jun, son genes de respuesta de crecimiento y regulan la actividad mitogénica para el crecimiento de las células y la proliferación [ 25]. El re-emplazamiento de las células lesionadas y la proliferación celular son necesarios para la recuperación. Ambos efectos, apoptóticos y mitogénicos de estos genes pueden facilitar la remoción y recuperación de la lesión del epitelio tubular en la falla renal aguda.

## MITOCONDRIA.

Es ampliamente aceptado que la mitocondria juega un papel clave en la decisión de las células sometidas a apoptosis o necrosis y en la regulación del proceso apoptótico [26, 27]. La evidencia para el papel de la mitocondria en la apoptosis surge a partir del cambio en la permeabilidad mitocondrial que precede y dispara la apoptosis nuclear. La disfunción de la mitocondria puede también liberar otras proteasas tales como la caspasa y factores inductores de apoptosis.

La depleción moderada de ATP induce apoptosis en tanto que la depleción severa induce necrosis en las células tubulares renales, en estudios en vitro se ha demostrado que ésta depleción resulta en liberación del citocromo mitocondrial c y traslocación de la proteína Bax a partir de la membrana mitocondrial o citosólica y que la sobreexpresión de Bcl-2 previene la liberación de citocromo c mitocondrial y la apoptosis de células tubulares renales [28].

### CASPASAS.

Las caspasas (ICE/CED3 familia de proteasas) son una familia de proteasas de muerte celular que juegan un rol en la ejecución de la apoptosis. El termino caspasa significa dos distintas propiedades de estas enzimas en las cuales la "c" se refiere a las proteasa cisteina y "aspasa" denota su especificidad a la ruptura después de ácido aspártico.[ 29]. La primera caspasa fue descubierta en 1993.

La sobreexpresión de caspasas iniciadoras y ejecutoras en las células transfectadas resulta en fragmentación del DNA y muerte celular en una variedad de líneas celulares de mamíferos transfectadas

Actualmente la información del papel de las caspasas en la lesión tubular renal aguda isquemia es muy limitada. En estudios previos, se ha demostrado la participación de las caspasas en la lesión hipóxica de las células tubulares renales [30 ] y la lesión isquemia/reperfusión renal [31] .

## VIAS APOPTOTICAS EN FALLA RENAL AGUDA INDUCIDA POR ENDOTOXINAS, TOXICOS Y OTRAS CAUSAS.

### Falla renal aguda inducida por endotoxinas.

La endotoxemia es una de las más importantes causas de falla renal aguda, y la apoptosis ha mostrado estar asociada con este modelo de falla renal. Estudios recientes in vitro mostraron que ocurre apoptosis en las células tubulares renales en respuesta a verotoxinas [ 32 ] y toxinas similares a Shigela y E. Coli [ 34]. Estos datos experimentales se han asociado a estudios clínicos en los cuales la apoptosis fue vista en las células tubulares renales de pacientes con síndrome urémico hemolítico. Los mecanismos de apoptosis inducida por endotoxinas en la lesión de células tubulares renales no se conoce, sin embargo hay varias líneas de evidencia para un rol de señales celulares iniciadas por el receptor de superficie celular, oncogenes antiapoptóticos, caspasas y algunos otros mediadores. Por ejemplo, los lipopolisacáridos y el FNTa mejoran la expresión de Fas en las células tubulares y la apoptosis ocurre después del tratamiento con anticuerpos antiFas en presencia de lipopolisacáridos [ 35]. En suma, éste muestra que la apoptosis inducida por endotoxemia mejora con FNTa en las células tubulares [32, 33]. Se han encontrado observaciones similares a partir de estudios en vivo en los cuales los lipopolisacáridos podrían inducir apoptosis en el riñón [35, 36] acompañada por incremento en la expresión de Fas y FNTa.

### FALLA RENAL AGUDA TOXICA.

Los agentes usados para el diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades pueden desencadenar apoptosis en las células tubulares renales. Ellos incluyen agentes quimioterapéuticos tales como cisplastino [37] y doxorubicina [38] , ciclosporina A [39] , radiocontraste y diuréticos tiazídicos.

Los antibióticos también pueden tener el potencial para inducir apoptosis. Un estudio experimental mostró que la gentamicina induce apoptosis en tubulo distal renal durante la fase aguda y en los tubulos proximales durante la fase de recuperación [40].

La apoptosis se ha mostrado en tubulos distales en pacientes que reciben una sobredosis de ciprofloxacino. Otros nefrotóxicos tales como el clorhidrato de mercurio y cadmio pueden inducir apoptosis. Aunque el mecanismo de apoptosis en falla renal tóxica no es conocido, los factores de crecimiento han sido implicados como moduladores de apoptosis en falla renal aguda tóxica.

Aunque existe poca información disponible, se ha sugerido un papel de los oncogenes como efecto apoptótico. Las nefrotoxinas pueden incrementar los oncogenes proapoptóticos además de iniciar la apoptosis. Por ejemplo, la exposición al cadmio de las células tubulares y S-L-cisteina ha mostrado incrementar la expresión de c-myc y RNAm

## HORMONAS TIROIDEAS.

En un estudio experimental, se sometieron los túbulos proximales de conejos a la administración de T3 (0.1 a 1.0 ng) por 24 a 48 hrs. Se compararon con los controles no tratados, resultando que los expuestos a T3 llevaron a un incremento significativo en la síntesis de DNA promovido por el FCE como medida por la incorporación de timidina en las células del túbulo renal [41].

Se conoce que la hormona tiroidea acelera la recuperación de la función renal luego de IRA tóxica [41] por la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE), es más probablemente crítico en la reparación replicativa renal, éstos estudios fueron realizados para evaluar que tanto la triyodotironina (la forma activa de la hormona tiroidea) puede modular la proliferación de células del túbulo proximal inducida por el FCE.

Ulteriormente el tratamiento con T3 resultó en incremento del receptor del FCE RNAm en las células del túbulo renal comparados con los no tratados y se asoció con un número incrementado de receptores del FCE sobre la superficie de los túbulos proximales.

## PROBLEMA Y ANTECEDENTES

La insuficiencia renal aguda es un problema frecuente en los pacientes hospitalizados, ya que existen múltiples causas que la determinan, y más aún, inclusive los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados por los médicos tienen un riesgo elevado de desencadenar dicha alteración [42].

Entre las alteraciones endocrinas que la insuficiencia renal aguda origina, se encuentra el compromiso de la función tiroidea y existen reportes acerca de que la IRA disminuye las concentraciones séricas de T3 y T4, se incrementan los niveles de T3r y T4 libre y no se modifica la captación de T3r y los niveles de TSH [43].

Estos cambios se piensa que se deben a un descenso en los niveles de las proteínas transportadoras, o bien a una medida homeostática del organismo que busca evitar un mayor catabolismo como ocurre en toda enfermedad grave.

En 1976 Straub publicó un artículo en donde demuestra que la administración de tiroxina en nefrotoxicidad aguda protege del daño renal y acelera la recuperación de la función renal en niños [44].

Más recientemente Christopher en el 2000 realizó un estudio en adultos con IRA en donde demuestra que la administración de hormonas tiroideas tiene efectos negativos al suprimir TSH en forma prolongada [43].

A pesar de los avances en los cuidados de soporte, la IRA es extremadamente mórbida y costosa con una proporción significativa de progresión a enfermedad renal en estadio final que requieran de diálisis.

Clásicamente la IRA es de origen isquémico en un 50% de los casos, 35% por nefrotóxicos y 15% secundario a nefritis tubulointersticial aguda, sin embargo, de la totalidad, hasta un 50% de los pacientes hospitalizados tienen causas multifactoriales [5].

La falla renal aguda puede ser tratada por:

1. Inhibición de la lesión
2. Mejoría en la reparación del daño tisular
3. El proceso de lesión manejado por sí mismo al tratar las consecuencias metabólicas de la insuficiencia renal aguda [1, 3, 44]. Estas consecuencias incluyen sobrecarga de volumen, sobrecarga de solutos (hiperkalemia, acidosis, uremia, citoquinas), y rara vez, deficiencias endocrinas como la producción de eritropoyetina.

## TRATAMIENTO NO DIALITICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

### Diuréticos

El furosemide es un diurético de asa y un vasodilatador. Disminuye el trabajo metabólico del asa ascendente y puede disminuir las concentraciones de toxinas tales como mioglobina o hemoglobina en los túbulos [45]. Basado sobre el paradigma hemodinámico, el furosemide podría prevenir la insuficiencia renal aguda.

El Manitol es un diurético que también puede recoger los radicales libres de hidróxilo extracelulares, aunque la importancia de éste efecto sobre la IRA es desconocido y su uso en IRA ha sido revisado recientemente [46]. El uso de manitol es benéfico cuando se adiciona a las soluciones para preservar órganos.

El manitol también puede proteger contra la IRA causada por lesión por aplastamiento involucrando la mioglobinuria, pero sólo si se da en las etapas tempranas.

La Dopamina no ha mejorado la sobrevida o el retraso de la diálisis, es un agente vasodilatador renal selectivo que causa natriuresis profunda e incremento del gasto urinario, a dosis de 1 ug/kg/min y no la dosis de 3 a 5 ugr que habitualmente se utiliza [ 47] . La dopamina no mejora la sobrevida o la necesidad de la diálisis.

#### *Péptido atrial natriurético.*

Vasodilata la arteriola aferente y constriñe la arteriola eferente aumentando la tasa de filtración glomerular. Inhibe la absorción tubular de sodio aumentando el gasto urinario. En un estudio realizado en la Universidad de Colorado [48] de 53 pacientes con elevación de creatinina de 0.7/día el FAN probó disminuir el riesgo de diálisis y aumentó la tasa de filtración glomerular.

#### *Factor 1 de crecimiento similar a Insulina IGF-1.*

Existe la hipótesis de que puede potenciar los mecanismos de reparación después de lesión renal desde el paradigma de las células fate (predestinadas) que reparan la recapitulación del desarrollo renal [49]. En un estudio realizado en la Universidad de Washington se realizó una prueba placebo, controlada, doble ciego, rdbdomizada, con 58 pacientes sometidos a reparación vascular de las arterias renales o aorta [50] que presentaban insuficiencia renal aguda hasta en el 25 % de los casos, se administró IGF-1 en el postoperatorio inmediato, y se observó un incremento de 8 ml/min en la depuración de creatinina. No se encontraron efectos sobre morbilidad o estancia hospitalaria.

#### *Apoyo nutricional.*

El balance nitrogenado es extremadamente negativo en pacientes con insuficiencia renal aguda y la tasa de catabolismo proteico es muy alto [51]. El aporte nutricional incrementa la azoemia, la cual incrementa la necesidad para la terapia de remplazo, por lo que frecuentemente se difiere el apoyo nutricional.

## DIÁLISIS:

### Diálisis peritoneal.

Se requiere en 85% de los casos de IRA oligúrica y 30% de la no oligúrica [ 53].

## DIALISIS PERITONEAL

No es la mejor opción para enfermos con insuficiencia renal aguda y esta contraindicada en pacientes con cirugía abdominal reciente, pero se llega a utilizar en lugares en donde no existe hemodiálisis, el catéter peritoneal suele insertarse por vía percutánea utilizando un estilete, sin tunel subcutáneo (el cual, no obstante, aumenta el riesgo de extravasación). Se realizan recambios rápidos para optimizar el aclaramiento de solutos pequeños, a menudo 1-2 recambios por hora, y si es posible utilizando un ciclador, existe un gran riesgo de peritonitis.

## HEMODIÁLISIS con membrana biocompatible.

La diálisis con membrana biocompatible implica una respuesta inflamatoria que consiste en la activación del complemento y activación subsecuente de neutrófilos. La cantidad de la respuesta puede ser fácilmente medible por una neutropenia transitoria que activa los neutrófilos. La hipótesis de su uso es apoyada por datos que muestran que las membranas biocompatibles preservan la función residual en pacientes con hemodiálisis crónica [54, 55].

## JUSTIFICACIÓN

Existen reportes en la literatura acerca de la nefroprotección que brindan las hormonas tiroideas contra la toxicidad renal inducida por aminoglucósidos, y en modelos experimentales han demostrado que la T3r acelera la recuperación de daño renal por agentes tóxicos y la T4 disminuye el grado de uremia en la insuficiencia renal aguda, aparentemente por un incremento en la expresión génica de receptores al factor de crecimiento epidérmico en las células tubulares renales [44]. Sin embargo, en seres humanos no existe experiencia acerca del efecto de las hormonas tiroideas en la evolución de la IRA aunque en la literatura hay un reporte que habla de los beneficios del uso de L-tiroxina en IRA en pacientes pediátricos y no en adultos donde aparentemente su administración tuvo efectos negativos al suprimir TSH en forma prolongada.

Por lo anterior, consideramos necesario determinar si la administración de hormonas tiroideas en pacientes adultos con IRA por tóxicos, por necrosis tubular aguda o necrosis cortical aguda [43], ofrece beneficios en cuanto a una más rápida recuperación de la función renal.

Ulteriormente el tratamiento con T3 resulta en un incremento en el UNAM del receptor del FCE en las células del túbulo proximal comparadas con las no tratadas y fue asociada con un incremento en el número de receptores del FCE sobre la superficie celular del túbulo proximal.

Estudios del FCE demostraron que el tratamiento con T3 tuvo sólo efectos leves sobre los valores kd de ambos sitios ,tanto de alta como de baja afinidad, pero substancialmente el número máximo de sitios de alta afinidad de  $3.8 \times 10^6$  a  $9.4 \times 10^6$  célula/receptor y el número máximo de sitios de baja afinidad de  $132 \times 10^6$  a  $109 \times 10^6$  receptores/célula. [56].

Estos hallazgos sugieren que T3 tiene un efecto al incrementar la expresión del gen del receptor del FCE sobre las células del túbulo proximal y una respuesta mitogénica potenciada al FCE pudiendo ser un mecanismo de la hormona tiroidea para mejorar la recuperación de la función renal luego de insuficiencia renal aguda.

## OBJETIVO.

Determinar si la administración de hormonas tiroideas altera la evolución y/o mortalidad de la Insuficiencia renal aguda.

## HIPÓTESIS.

La administración de hormonas tiroideas en pacientes con insuficiencia renal aguda reinstala más rápidamente la diuresis y mejora a más corto plazo los niveles de azoados séricos.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, en pacientes que ingresaron al hospital con función renal normal y que desarrollaron insuficiencia renal aguda por nefrotóxicos o isquemia renal en área de internamiento del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de la Ciudad de Morelia Michoacán, en el periodo comprendido del 1° de julio del año 2000 al 31 de agosto del 2001.

En este lapso ingresaron a nuestro Hospital 78 enfermos que desarrollaron insuficiencia renal aguda durante su estancia hospitalaria, se estudiaron solo 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se asignaron a dos grupos de estudio, el primero sometido a la administración de 50 ugr de levotiroxina/día/VO hasta que recuperaron la función renal, mas el tratamiento habitual de la insuficiencia renal aguda y se compararon con un grupo control.

La Insuficiencia renal aguda se definió como un incremento de 0.5mg/dl de creatinina sérica sobre el valor basal.

## OBJETIVO.

Determinar si la administración de hormonas tiroideas altera la evolución y/o mortalidad de la Insuficiencia renal aguda.

## HIPÓTESIS.

La administración de hormonas tiroideas en pacientes con insuficiencia renal aguda reinstala más rápidamente la diuresis y mejora a más corto plazo los niveles de azoados séricos.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, en pacientes que ingresaron al hospital con función renal normal y que desarrollaron insuficiencia renal aguda por nefrotóxicos o isquemia renal en área de internamiento del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de la Ciudad de Morelia Michoacán, en el periodo comprendido del 1° de julio del año 2000 al 31 de agosto del 2001.

En este lapso ingresaron a nuestro Hospital 78 enfermos que desarrollaron insuficiencia renal aguda durante su estancia hospitalaria, se estudiaron solo 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se asignaron a dos grupos de estudio, el primero sometido a la administración de 50 ugr de levotiroxina/día/VO hasta que recuperaron la función renal, mas el tratamiento habitual de la insuficiencia renal aguda y se compararon con un grupo control.

La Insuficiencia renal aguda se definió como un incremento de 0.5mg/dl de creatinina sérica sobre el valor basal.

## OBJETIVO.

Determinar si la administración de hormonas tiroideas altera la evolución y/o mortalidad de la Insuficiencia renal aguda.

## HIPÓTESIS.

La administración de hormonas tiroideas en pacientes con insuficiencia renal aguda reinstala más rápidamente la diuresis y mejora a más corto plazo los niveles de azoados séricos.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, en pacientes que ingresaron al hospital con función renal normal y que desarrollaron insuficiencia renal aguda por nefrotóxicos o isquemia renal en área de internamiento del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de la Ciudad de Morelia Michoacán, en el periodo comprendido del 1° de julio del año 2000 al 31 de agosto del 2001.

En este lapso ingresaron a nuestro Hospital 78 enfermos que desarrollaron insuficiencia renal aguda durante su estancia hospitalaria, se estudiaron solo 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se asignaron a dos grupos de estudio, el primero sometido a la administración de 50 ugr de levotiroxina/día/VO hasta que recuperaron la función renal, mas el tratamiento habitual de la insuficiencia renal aguda y se compararon con un grupo control.

La Insuficiencia renal aguda se definió como un incremento de 0.5mg/dl de creatinina sérica sobre el valor basal.

### Criterios de Inclusión:

Pacientes que ingresaron al Hospital en el periodo de estudio en quienes se demostraron insuficiencia renal aguda. Todas las edades y ambos sexos.

### Criterios de exclusión:

- a) Evidencia de uremia prerrenal reversible definida como una caída en la creatinina sérica con la corrección de los factores prerrenales.
- b) Insuficiencia renal aguda por obstrucción urinaria
- c) Insuficiencia renal aguda secundaria a glomerulonefritis aguda o nefritis intersticial aguda.
- d) IRA por causas obstétricas.
- e) Pacientes con evidencia clínica de síndrome hepatorenal.
- f) Pacientes con enfermedad tiroidea.
- g) Pacientes con Diabetes Mellitus.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir dosis de tiroxina (tiroides) VO o placebo (control); los investigadores fueron ciegos al grupo asignado. El protocolo de tratamiento consistió de dosis de 50 µg de levotiroxina diluidos en 5 ml de solución salina administrados en una toma al día. La solución placebo consistió de solución salina 5 ml en una toma al día. Los grupos fueron tratados y monitorizados en los diferentes servicios asignados al estudio. Diariamente se monitorizaban diuresis, presión arterial, pulso, se tomaba muestra sérica para azoados y electrolitos séricos.

Al ingreso, se documentaron datos demográficos, diagnóstico de ingreso, score de APACHE II, presencia o ausencia de oliguria (definida como gasto urinario menor de 400ml/24hr). Las pruebas de la función tiroidea, hormona estimulante del tiroideas (TSH), y T4 libre se tomaron al ingreso del estudio.

Los puntos finales analizados fueron mortalidad y evolución de la falla renal aguda. Los pacientes fueron seguidos hasta el egreso del hospital.

Para determinar si hubo ventaja en la sobrevida, el porcentaje de sobrevida para los grupos de tiroides y control fueron comparados usando la prueba de chi cuadrada.

Para examinar el efecto de las hormonas sobre el curso clínico de la IRA, se analizaron 5 parámetros de severidad:

- (a) el porcentaje de pacientes que requirieron diálisis
- (b) el porcentaje que recuperó la función renal
- (c) el incremento de las concentraciones de creatinina sérica a partir de la basal
- (d) el tiempo a partir del inicio de la insuficiencia renal a la recuperación (definida como un incremento en el gasto urinario o declinación en la creatinina sin diálisis )
- (e) el tiempo a partir del inicio de la IRA a la recuperación estable.

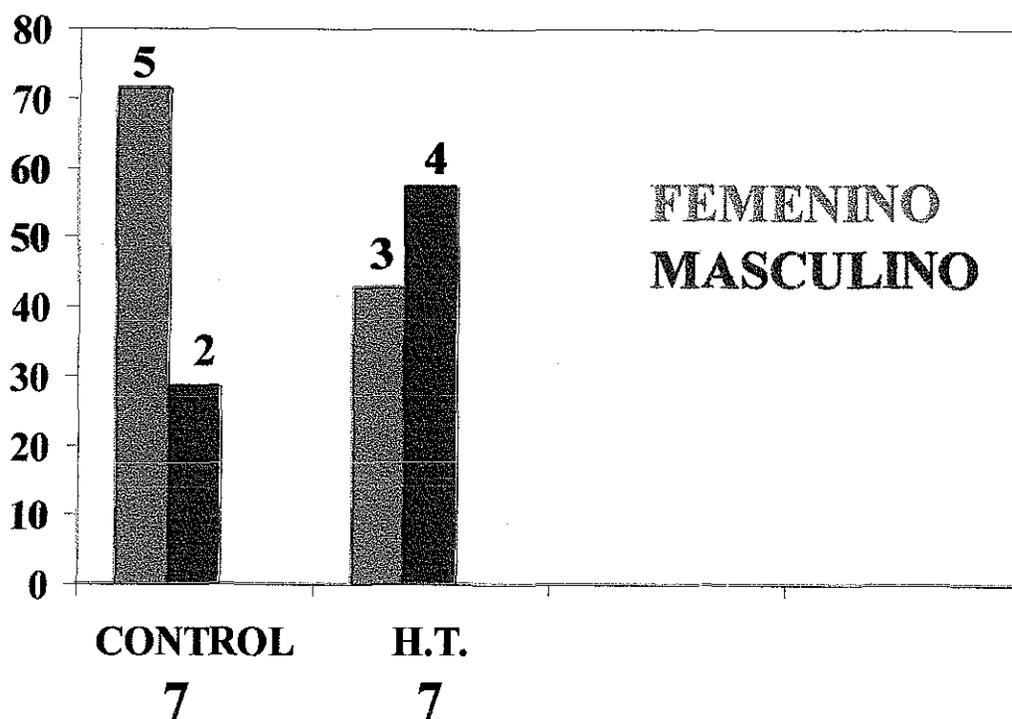
Las diferencias en las mediciones de las hormonas tiroideas en los dos grupos sobre el tiempo fueron analizadas con la prueba T.

Los predictores que entraron en el análisis fueron edad, género, causa de la insuficiencia renal aguda, diálisis, porcentaje de recuperación de la función renal, tiempo de recuperación de la función renal, mortalidad.

Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo grupo de médicos, y la diálisis fue iniciada con indicaciones standard. La terapia de reemplazo renal fue con diálisis peritoneal.

## RESULTADOS.

Las características de los grupos tiroideo y control se muestran a continuación. Los grupos fueron similares en edad , sexo, el porcentaje que fueron oligúricos y la creatinina sérica de ingreso. La gráfica 1 muestra los grupos por sexo.

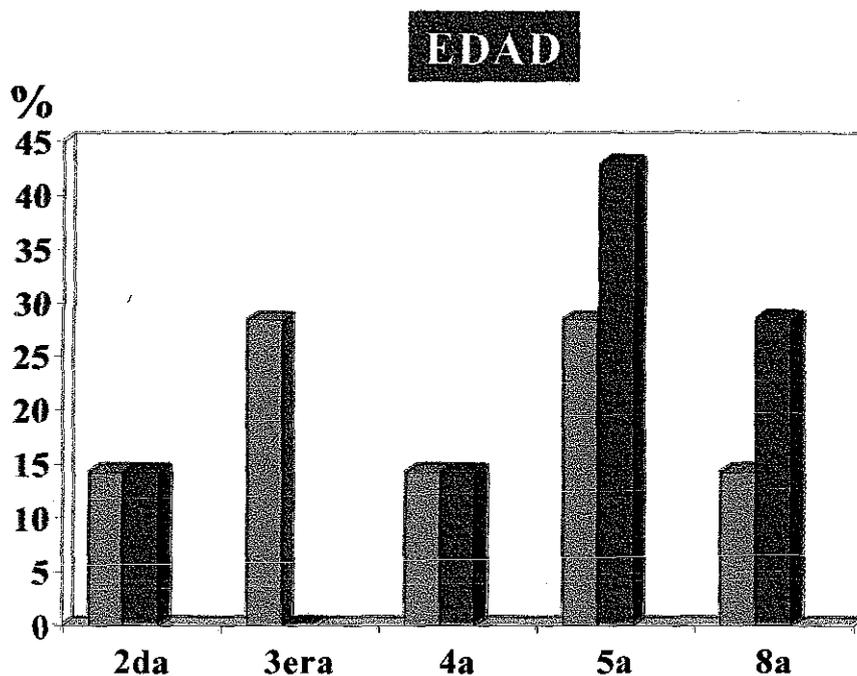


GRAFICA No.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La gráfica 2 los agrupa por grupos etáreos.

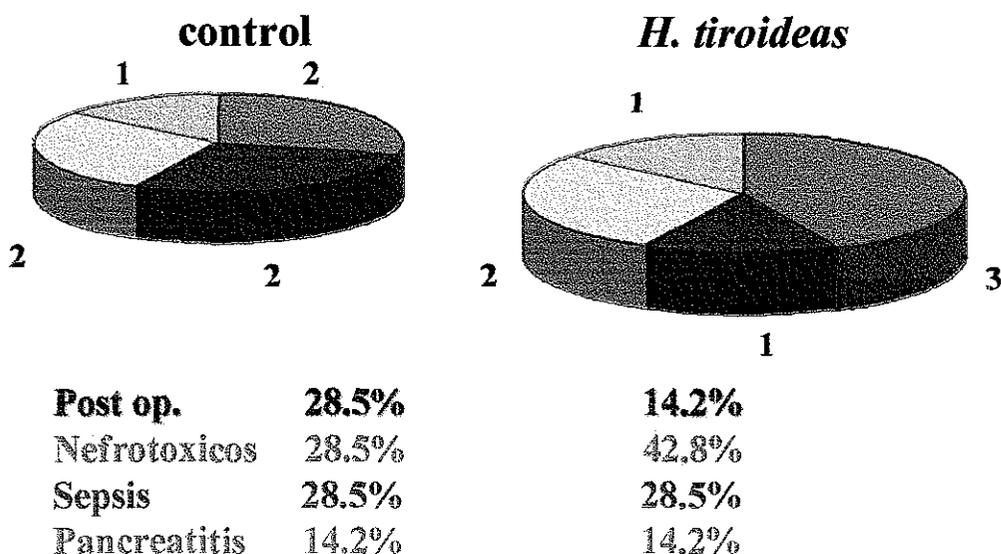
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**DECADAS**  
**CONTROL 16 - 82 AÑOS**  
**H. TIROIDEAS. 18 - 75 AÑOS**

GRAFICA No. 2

La etiología de la insuficiencia renal determinada durante la evaluación clínica de los pacientes se muestra en la grafica 3.



GRAFICA No. 3

Las pruebas de función tiroidea de los dos grupos son mostradas en la Tabla I:

Resultados de Hormonas tiroideas.

Día	TSH (0.27-5.3) Ng/dl		T4 (0.76-1.79) ng/dl	
	Control	H.T	Control	H.T
1	0.26-3.2	0.57-9.6	0.09-4.9	1.3-7.0

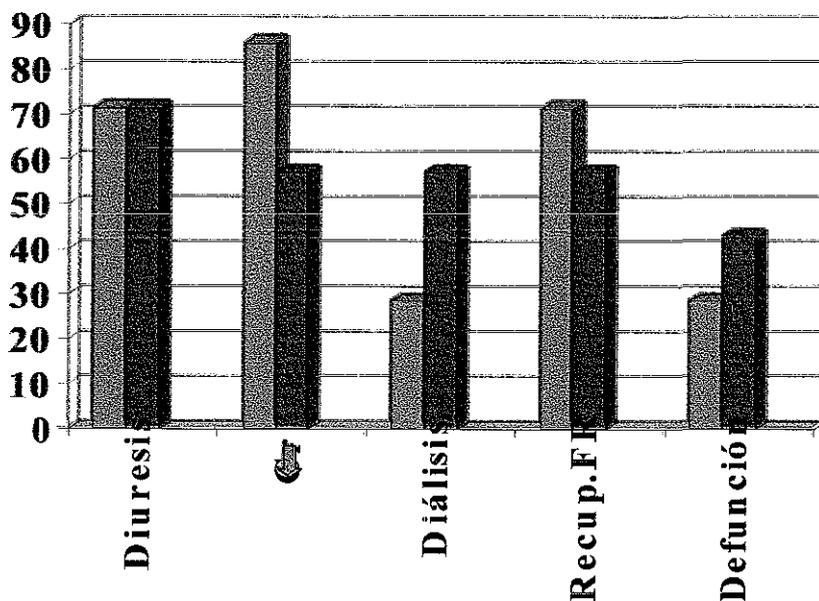
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Al inicio del estudio el grupo control mostró niveles más bajos de TSH en comparación al grupo tiroideo, sin embargo, faltó determinar T3r para evaluar la existencia o no del síndrome del enfermo eutiroideo evaluado en estudios previos [43].

Llamó la atención que dentro del análisis del perfil tiroideo se logró realizar una correlación con el hecho que a > edad < niveles de T4 ( $p < 0.05$ ).

No hubo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tiroideo en ninguna de las mediciones de severidad de la IRA. El porcentaje que requirió diálisis fue 57.1% en el grupo tiroideo Vs 28.5% en el grupo control, y en promedio en días fue 12.5 Vs 8 días. Hubo una diferencia aritmética estadísticamente no significativa en mortalidad entre los dos grupos. Fallecieron 3 enfermos del grupo de hormonas tiroideas y 2 del grupo control. De igual manera el tiempo de estancia hospitalaria. Ver gráfica 4.

GRAFICA No. 4



**CONTROL**  
**H. TIROIDEAS**

La diuresis se restableció antes de 7 días en el 71.4% en ambos grupos y la creatinina disminuyó más rápido en el grupo control en un 85% Vs 57.1% de los enfermos.

## DISCUSIÓN.

Las hormonas tiroideas (T3-T4) han mostrado ser activas en promover la recuperación de la función renal en una amplia variedad de modelos animales [47, 48]. Una prueba simple, no controlada en niños, sugiere resultados prometedores [44]. Varios estudios han reportado el uso de hormonas tiroideas en adultos en UCI con enfermedades agudas no tiroideas [49, 50]. Estos estudios fueron involucrados por una cantidad considerable de observaciones clínicas sugiriendo anormalidades en el tejido tiroideo de las enfermedades agudas, las cuales han sido caracterizadas como un síndrome del enfermo eutiroideo [51]. La característica sine quanon del síndrome es T3 baja, T4 baja o normal, T3r elevada y TSH normal.

El valor del remplazo de las hormonas tiroideas permanece desconocido [52, 53], pero los estudios realizados en pacientes sin IRA no han mostrado un efecto significativo sobre los resultados, tanto positivos o negativos en adultos críticamente enfermos.

En contraste de los efectos atribuibles de la tiroxina en IRA experimental, no hay efectos sobre la función renal o la recuperación renal en nuestra población de pacientes, aunque el número es pequeño, no hubo ni insinuación de un efecto favorable sobre la insuficiencia renal.

Al igual que el IGF-1 y PAN, las hormonas tiroideas mostraban ser promotoras en la IRA experimental, pero con pocos efectos sobre IRA clínica.

La creatinina duró promedio 10 días de forma elevada, pero al día 7 se lograba restaurar la diuresis en el 71% de los pacientes en ambos grupos.

Este estudio concluyó debido a que los datos de cálculo temprano mostraron diferencias importantes en mortalidad y porcentaje de recuperación de la función renal en ambos grupos. La mortalidad en el grupo control fue de 28.5%, en tanto el grupo tiroideo ascendió a 42.8%.

La mortalidad observada en los controles de este estudio fue < a la de lo reportado en estudios previos. [ 54 ]. Además el porcentaje de recuperación de la función renal fue mayor.

No hubo evidencia de un efecto agudo de la hormona tiroidea en el grupo tratado en término de acciones directas sobre la recuperación de la función renal. Estas observaciones llevan a preguntarse que tanto la mortalidad en el grupo tiroideo podría ser atribuida sólo a la terapia con tiroxina.

Finalmente nuestro estudio, sugiere que el deterioro en el eje tiroideo en pacientes críticamente enfermos, puede ayudar de forma eventual a predecir los resultados. La supresión sostenida de TSH puede identificar un grupo de pacientes con mortalidad incrementada.

## CONCLUSIONES.

En este estudio no encontramos diferencias en cuanto al tiempo en que se restableció la diuresis en ambos grupos, sin embargo la creatinina sérica disminuyó mas rápido en el grupo control (85.7% vs 57.1%). Es importante señalar que el grupo de hormonas tiroideas solo recuperó totalmente la función renal en un 53% de los pacientes contra un 71% del grupo control. Por lo que nos atrevemos a decir que las hormonas tiroideas no tienen ningún efecto en la recuperación de la función renal, sin embargo , estamos conscientes que nuestra muestra de estudio es pequeña, por lo que una sugerencia sería ampliar la misma, así como el hecho de requerir la medición del perfil tiroideo al final del estudio para analizar las variables del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute renal failure. *NEJM* 334:1448-1460, 1996
2. Liano F, Pascual M. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 18:941-50, 1998
3. Duybose TD, Warmock DG, Henta RL. Acute renal failure in the 21st century, recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis* 29:792-99, 1997.
4. Ravi thadhani X, Manuel Pascual. Acute renal failure. *NEJM*, mayo 30, 1996. vol.334, No 22
5. Robert A Star. Treatment of acute renal failure. *Kidney international* Vol,54 (1998):18-31.
6. Schumer M, Colombel MC. Morphologic, biochemical and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. *Am J. Pathol* 1992; 140:831-38.
7. Beer R, Symon Z, Brezis M. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidney. *Kidney Int* 1995;47:1806-10.
8. Allen J, Winterford C, Axelsen. Effects of hypoxia on morphological and biochemical characteristics of renal epithelial cell and tubule culture. *Renal fail* 1992;14:453-60.
9. Hiwata M, Myerson D, Torok Starb. An evaluation of renal tubular DNA laddering in response to oxygen deprivation and oxidant injury. *Am Soc nephrol* 1994; 5:1307.
10. Lieberthal W, Menza. Graded ATP depletion can cause necrosis or apoptosis of cultured mouse proximal tubular cell. *Am J- Physiol* 1998;274:F315-327.
11. Saikumar P, Dong Z, Patel. An evaluation of renal tubular DNA laddering in response to oxygen deprivation and oxidant injury. *AM J. Nephrol* 1994;5:1307.
12. Norishi veda, Gur. Apoptotic mechanisms in acute renal failure. *The American Journal of Medicine* Vol.108 2000, abril 1o, pag 403
13. Ochadys RP, Non Clercq DUN. Endogenous EGF as a potential renoprotective factor in ischemia-induced acute renal failure. *Am J physiol* 1993;263:F425-34.
14. Taira T, Yoshimura A, Lizuka. Urinary epidermal growth factor levels in patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;22:656-661.
15. Hammerman MR. Growth factors and apoptosis in acute renal failure injury. *Curr Opin Nephrol hypertens* 1998;7:419-24.

16. Kopp JB Hepatocyte growth factor mesenchymal signal for epithelial homeostasis. *Kidney Int* 1998;54:1392-98.
17. Humes MD, Coimbra. Epidermal growth factor enhances renal tubular cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic renal failure. *Clin Invest* 1989;84:1757-61.
18. Miller SB Martin DR Kissane J: Hepatocyte growth factor accelerate recovery from acute ischemic renal injury in rats. *Am J Physiol* 1994;266:129-134.
19. Nowak G Schellman RG Autocrine production and TGF-B1 mediated effect on metabolism and viability in renal cell. *Am J Physiol* 1996;271:689-97.
20. Sanderson N. Factor V Hepatic expression of mature transforming growth factor B1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad sci USA* 1995;92:2572-76.
21. Agarwal ML Taylor WR The p53 network. *J Biol Chem* 1998;18:191.
22. Levine AI P 53 the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-31.
23. Amudson SA Myers Roles for p53 in growth arrest and apoptosis: Putting on the brakes after genotoxic stresses. *Oncogene* 1993;17:3287.
24. Hoffman B: Liebermann. The protooncogene c-myc and apoptosis. *Oncogene* 1998;17:3351-3357.
25. Liebermann DA Hoffman b. My D genes in negative growth control. *Oncogene* 1998;17:3319-3329.
26. Kroemer G Dallaporto. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Ann Rev Physiol* 1998;60:619-642.
27. Lemasters JJ: Nieminen AJ. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochembiophys acta*, 1998;1366:177-196.
28. Saikumar P Dong. Role of hypoxia-induced Bax translocation and cytochrome C release in reoxygenation injury. *Oncogene* 1998;17:3401.
29. Alnemri ES Livingston DJ. Human ICE/CED 3 protease nomenclature cell, 1996;87.
30. Kaushal G.P. Identification of caspase (ICE-like protease) gene family in rat and altered expression in ischemia/reperfusion injury. *AM J Physiol* 1998;274:587.
31. Kaushal. Role of caspases (ICE/CED 3 proteases) in DNA damage and cell death in response to a mitochondrial inhibitor, antimycin A. *Kidney Int* 1997;52:438-45.
32. Taguchi T Uchida. Verotoxins induce apoptosis in human renal tubular epithelium derived cell. *Kidney Int* 1998;53:1681-88.
33. Kiyokawa N. Taguchi T: Inductions of apoptosis in normal human renal tubular epithelial cell by E. Coli, shiga toxins 1 and 2. *J. Infect Dis* 1998;178:178.

34. Karpman D. Hakansson A. Perez . Apoptosis of renal cortical cell in the hemolytic uremia syndrome: in vivo and in Vitro studies. *Infect Immun* 1998;66:636.
35. Ortíz Arduan A: Regulation of Fas and Fas ligand expression in cultures murine renal cells and in the Sydney during endotoxemia. *Am J. Physiol* 1996;271:F 1193-1202
36. Harel Y Silva. A reporter trasueñe indicates renal-specific inducción of tumor necrosis factor (FNT) by shigellike toxin. *J: Clin Invest* 1993;92:2110.
37. Takeda M. Cisplatin-induced apoptosis of immortalized mouse proximal tubule cell is médiate by interleuki-1b converting enzyme family porretazas but inhibited by overexpression of bcl-2. *Arch Toxicol* 1997;71:612-21.
38. Herman EH. J. Comparison of the estructural changes induced by doxorubicin and mitoxantrone in the heart. Kidney and intestine and characterizations of the Fe CIII mitosantrone complex. *J.M. Cell Radiol.* 1997;29:2413-20.
39. Thomas SE. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-asóciate intestinal fibrosis. *Kidney Int* 1998;53:897.
40. Nouwen E.J. Hyperplasia, hypertrophy and phenotypic alterations in the distal nephron alter acute proximal tubular injury in the rat. *Lab Invest* 1994;70:479-93.
41. Humes HD. Cielinski. Triodothyronine ehances renal tubule cell replicación by stimulating EGF receptor gene expression. *Am J Physiol* 1992;262 (4) p.540-5.
42. Allen R Nissenson. *Acute renal failure: Definitions and patogénesis.* *Kidney Int* Vol. 53. Supp 66, 1998, p 5-10.
43. Christopher G. Acker. *Sydney Int* Vol. 57, 2000: 293-98.
44. Struab E. Effects of L-tiroxina in acute renal failure. *Res- exp-Med* 1976;agosto 25;168(2):81.
45. Kaptein M, Leviston. Alterations of thyroid hormona indices in acute renal failure and in acute critical illness with o without acute renal failure. *Am J Nephrol* 1981;1(3-4):138.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA