

---

## TRABAJO ORIGINAL

---

# Estudio de la función renal en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Respuesta al tratamiento con levotiroxina

## Study on Renal Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Response to Treatment with Levothyroxine

Barovero M, Mereshian P, Geres A, Fernández S, Pautasso M, López M, Martínez Ruiz E

Posgrado de Endocrinología, Hospital Nacional de Clínicas. Santa Rosa 1526. 5000 Córdoba, Argentina

---

### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido reconocida recientemente como un problema de Salud Pública. El hipotiroidismo subclínico (HSC) se presenta con baja tasa de filtrado glomerular (FG), debido a una reducción en el flujo sanguíneo renal.

**Objetivo:** Evaluar la función renal en pacientes con HSC al momento del diagnóstico y luego de ser tratados con levotiroxina (LT4).

**Material y Métodos:** Treinta y tres pacientes entre 18 y 85 años con HSC (TSH 4,5- 10 mUI/L y T4L 0,8-1,9 ng/dl- método (CLIA), en quienes se evaluó FG previo al tratamiento con LT4 y veinticuatro pacientes postratamiento promedio  $\geq$  6 meses. Se determinaron TPOab (CLIA VR < a 22KUI/L), glucemia, uremia, creatininemia, perfil lipídico (método: autoanalizador, Dimensión RXL max Siemens). Para cálculo de FG se aplicó la fórmula MDRD4 y se agruparon en 4 estadios en función del valor obtenido. Se trabajó con un nivel de significancia del 5 %. Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS versión 17, aplicándose test de chi cuadrado y cálculo de media y desvío estándar para variables cuantitativas.

**Resultados:** Los aspectos clínicos y bioquímicos pre y postratamiento respectivamente son: edad 52 vs. 51 años, TSH mUI/ml 5,42 vs. 1,72, ( $p < 0,5$ ), T4L 1,13 vs. 1,21 ng/dl, creatininemia 0,93 vs. 0,82 mg/dl ( $p < 0,5$ ) glucemia 84 vs 87 mg/dl; colesterol total 202 vs. 190 mg/dl; triglicéridos 127 vs. 124 mg/dl; LDL-c 120 vs. 110 mg/dl; HDL-c 55 vs. 54 y uremia 36 vs. 35 mg/dl.

Se observa normalización de TSH y descenso creatininemia (TSH  $p < 0,0001$ ; creatininemia  $p < 0,036$ ), resto de los parámetros  $p > 0,5$ . Previo al tratamiento solo el 24 % tiene un FG estimado  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se observan cambios en el FG luego de la administración de LT4:  $74,6 \pm 17$  vs.  $84,5 \pm 22$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  $p < 0,5$ . Recomendamos en todo paciente con disfunción tiroidea estudiar la función renal. Excluidas otras causas de falla renal es esperable una mejoría en el FG en los pacientes que teniendo hipotiroidismo subclínico son tratados con levotiroxina. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:115-118, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, insuficiencia renal, levotiroxina, cambios en el filtrado glomerular

### ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) has been recently recognized as a public health problem. Subclinical Hypothyroidism (SCH) presents with a low Glomerular Filtration Rate (GFR) due to a reduction in renal blood flow.

**Objective:** To evaluate renal function in patients with SCH at diagnosis and after treatment with levothyroxine (LT4)

**Materials and Methods:** Thirty-three patients between 18 and 85 years of age with SCH (TSH 4.5-10 mIU/L and FT4 0.8-1.9 ng/dL, CLIA method), whose GFR was assessed prior to LT4 treatment, and twenty-four patients post-treatment average  $\geq$  6 months. TPOAb (CLIA VR < at 22 KUI/L), glucose, uremia, creatinine, lipid profile were determined (method: autoanalyzer, Siemens Dimension RXL Max). To calculate the GFR,

---

Recibido: 16-02-2012      Aceptado: 16-03-2012

**Correspondencia:** Av. Buenos Aires 1264 - 2400 San Francisco - Córdoba - Argentina.  
Tel.: (03564) 423847-15580248 - Fax: (03564) 423847  
mari\_barovero@hotmail.com

the MDRD4 formula was applied and were grouped into 4 stages according to the values obtained. We worked with a significance level of 5 %. The SPSS v. 17 software was used for statistical analysis, applying chi-square test, and calculation of mean and standard deviation for quantitative variables.

**Results:** The pre- and post-treatment clinical and biochemical aspects are as follows, respectively: 52 vs. 51 years of age, TSH (mIU/mL) 5.42 vs. 1.72, ( $p < 0.5$ ), FT4 1.13 vs. 1.21 ng/dl, creatinine 0.93 vs. 0.82 mg/dl ( $p < 0.5$ ), glucose 84 vs. 87 mg/dl, total cholesterol 202 vs. 190 mg/dl, triglycerides 127 vs. 124 mg/dl, LDL-c 120 vs. 110 mg/dl, HDL-c 55 vs. 54 mg/dl and uremia 36 vs. 35 mg/dl.

Normalization of TSH and a fall in creatinine were observed (TSH  $p < 0.0001$ ; creatinine  $p < 0.036$ ), remaining parameters  $p > 0.5$ . Only 24 % of the patients have an estimated GFR  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> prior to treatment. Changes in the GFR were observed after the administration of LT4:  $74.6 \pm 17$  vs.  $84.5 \pm 22$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>  $p < 0.5$ .

We recommend studying the renal function in every patient with thyroid dysfunction. Excluding other causes of kidney failure, an improvement in GFR is expected in patients with subclinical hypothyroidism after being treated with levothyroxine. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:115-118, 2012**

The authors do not have conflicts of interest.

**Key words:** hypothyroidism, renal failure, levothyroxine, changes in the glomerular filtration rate

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido reconocida recientemente como un problema de Salud Pública ya que actualmente más de dos millones de personas en el mundo requieren tratamiento con diálisis o trasplante renal debido a diabetes, hipertensión arterial y envejecimiento poblacional<sup>(1,2)</sup>. El concepto de hipotiroidismo subclínico (HSC) emergió en las últimas décadas como expresión de cambios sutiles en la función tiroidea con una definición puramente bioquímica caracterizada por TSH elevada con T4L normal. Existen pocas evidencias cuantitativas acerca de la prevalencia de HSC y su impacto en la tasa de filtrado glomerular (FG). El mecanismo fisiopatogénico adjudicado a la baja tasa de FG asociado al hipotiroidismo subclínico primario obedece al compromiso hemodinámico que conduce a una disminución en el flujo sanguíneo renal y de la tasa de FG<sup>(3,4)</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la función renal en pacientes con HSC primario al momento del diagnóstico del mismo y luego del tratamiento con levotiroxina (LT4).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos y diseño del estudio

Treinta y tres pacientes de ambos sexos entre 18 y 85 años de edad con HSC primario definido por valores de TSH entre 4,5 y 10 mUI/L y T4L de 0,8 y 1,9 ng/dl previos al tratamiento con LT4.

Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, nefropatías y colagenopatías.

Se instauró tratamiento con LT4 por un tiempo promedio  $\geq 6$  meses evaluándose FG antes y después del mismo.

Veinticuatro pacientes cumplieron el estudio luego de haberse obtenido consentimiento escrito y ser aprobado por el Comité de capacitación y docencia de la institución.

Nueve de los pacientes fueron excluidos por no cumplir con los requerimientos analíticos solicitados.

### Analítica solicitada

Se realizó en todos los pacientes previo al tratamiento y posterior al mismo en una muestra de sangre extraída entre las 7 y 10 horas, con un período de ayunas de 8 horas.

Se determinó concentración sérica de TSH, T4L (VR 0,8-1,9 ng/dl), mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente de tercera generación (CLIA). Los anticuerpos antiperoxidasa (TPOab) se dosaron por ensayo inmunométrico de tercera generación (CLIA) VR  $< 22$  KUI/L. El aparato utilizado para las determinaciones anteriores es IMMULITE-1000 Siemens Diagnostics. Se dosó glucemia, uremia, creatininemia y perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos), mediante método de autoanalizador, Dimensión RXL max Siemens.

Se calculó FG con la fórmula MDRD4 (Modification of Diet of Renal Disease):  $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,7402 \text{ si mujer}) \times$

(1,210 si raza negra) y se agrupó a los pacientes en estadios: FG > 90ml/min (E1 o Normal), 89-60 ml/min (E2), 59-30 ml / min (E3) y < 30ml / min (E4), según K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.

### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como media  $\pm$  DS y porcentajes, trabajándose con un nivel de significancia del 5 %. Se aplicó Test T y Test de Chi Cuadrado utilizándose el programa SPSS versión 17.

Diseño: longitudinal con intervención.

## RESULTADOS

Mostramos en la Tabla 1 aspectos clínicos y bioquímicos valorados pre y postratamiento con LT4

donde se observa normalización de TSH y descenso de creatininemia luego del tratamiento (para TSH  $p < 0,0001$  y Creatininemia  $p < 0,036$ ), no evidenciándose cambios significativos en el resto de los parámetros estudiados.

Todos los pacientes toleraron la dosis de reemplazo de LT4 instaurada para normalizar la TSH.

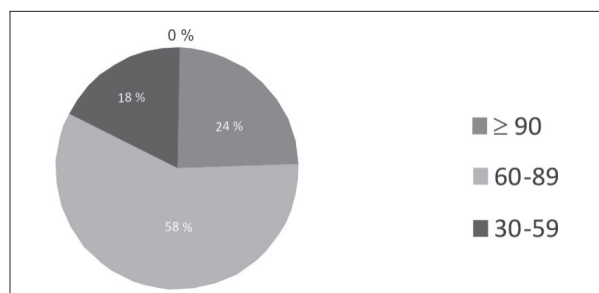
La Figura 1 demuestra la distribución porcentual de los diversos estadios de FG pretratamiento con levotiroxina destacándose que solo el 24 % tiene un FG normal.

La Tabla 2 muestra los cambios en el FG luego de la administración sustitutiva de levotiroxina. Señalamos la mejoría del FG en toda la población estudiada ( $74 \pm 16,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $84,5 \pm 22,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con  $p < 0,042$ ).

La Figura 2 grafica la función renal pre y postratamiento con LT4 expresado por cálculo del FG estimado en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**TABLA I.** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes pre y postratamiento con levotiroxina

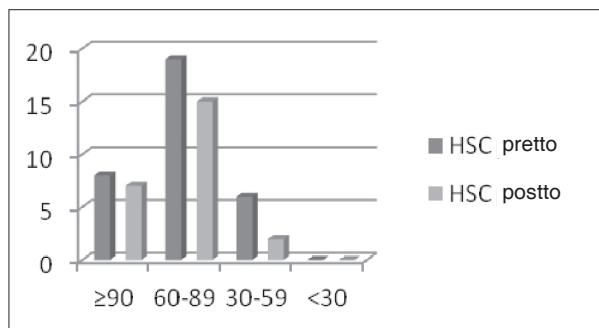
	Hipotiroidismo subclínico Sin tratamiento n= 33	Hipotiroidismo subclínico Tratados n= 24	p valor
Edad (años)	52,4 $\pm$ 16,5	50,6 $\pm$ 18,5	0,70
Sexo F/M %	84,4 % (28)/15,2 % (5)	87,5 % (21)/12,5 % (3)	0,77
TSH (mUI/L)	5,42 $\pm$ 0,87	1,72 $\pm$ 0,56	0,0001
T4L (ng/dl)	1,13 $\pm$ 0,15	1,21 $\pm$ 0,16	0,07
Glucemia (mg/dl)	84,4 $\pm$ 17,4	87,7 $\pm$ 7,5	0,40
Colesterol total (mg/dl)	202,3 $\pm$ 38,2	190,3 $\pm$ 32,5	0,21
Triglicéridos (mg/dl)	127,3 $\pm$ 54,2	124,6 $\pm$ 70,5	0,87
LDL-c (mg/dl)	120,1 $\pm$ 35,9	110,5 $\pm$ 24,1	0,25
HDL-c (mg/dl)	55,6 $\pm$ 11,9	54,1 $\pm$ 9,7	0,50
Uremia (mg/dl)	36,1 $\pm$ 10	35,3 $\pm$ 5,9	0,73
Creatininemia (mg/dl)	0,93 $\pm$ 0,19	0,82 $\pm$ 0,14	0,036



**Figura 1.** Pacientes agrupados según tasas de filtrado glomerular calculado por fórmula MDRD4 expresados en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> donde se grafica el impacto del HSC sobre la función renal.

**TABLA II.** Función renal pre y postratamiento con levotiroxina

	HSC pretratamiento n = 33	HSC postratamiento n = 24	p
FG estimado (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74,6 $\pm$ 16,8	84,5 $\pm$ 22,5	0,042
≥ 90	24,2 % (8)	29,2 % (7)	0,67
60-89	57,6 % (16)	62,5 (15)	0,56
30-59	18,2 % (6)	8,3 % (2)	0,29
< 30			



**Figura 2.** Se observan tasas de FG en distintos estadios valorados pre y postratamiento con LT4 ( $p > 0,56$ ).

## DISCUSIÓN

La afectación más común asociada al hipotiroidismo es la elevación de los niveles séricos de creatinina, disminución del flujo plasmático renal y reducción del FG<sup>(5)</sup>. La elevación de los niveles séricos de creatinina también se ha descrito asociada a hipotiroidismo subclínico como lo describe Verhetst y col.<sup>(6)</sup>.

Montenegro y col. reportaron un 75,8 % de disfunción renal de diferentes grados asociado a hipotiroidismo primario<sup>(5)</sup>.

Numerosas publicaciones muestran una prevalencia aumentada de hipotiroidismo subclínico y clínico en personas con ERC<sup>(3)</sup>. A la inversa existen escasas publicaciones que reflejan el impacto del hipotiroidismo subclínico sobre la función renal de individuos sanos<sup>(7)</sup>.

La importancia de nuestras observaciones radica en que solo el 24 % de pacientes hipotiroideos subclínicos presentan un FG mayor o igual a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Un flujo plasmático renal adecuado ha sido positivamente asociado con una función tiroidea normal<sup>(8)</sup>. Las causas de un flujo plasmático renal disminuido obedecen a un aumento de la resistencia vascular y a una disminución del gasto cardíaco<sup>(9)</sup>.

En concordancia con Adrees M. y col. que mostraron el efecto de levotiroxina aumentando el FG de pacientes hipotiroideos y la reducción del mismo al suspender la hormona tiroidea, nosotros observamos el impacto pre y postratamiento expresado como mejoría en las tasas medias de FG estimado<sup>(10)</sup>.

Lo demostrado en nuestro trabajo y el aporte de la bibliografía nos instan a recomendar a todo paciente con hipofunción tiroidea de diferente grado a estudiarle la función renal.

Excluidas otras causas de falla renal es esperable una mejoría en el FG de los pacientes que teniendo hipotiroidismo subclínico son tratados con levotiroxina a dosis sustitutiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. US Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report. Atlas of End- Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda MD, 2005
2. **Lysaght MJ.** Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol* 13:S37-S40, 2002
3. **Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M & Taegher G.** Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *CJASN- Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3:1296-1300, 2008
4. **Iglesias P y Diez JJ.** Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology* 160:503-515, 2009
5. **Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O & Martinez I.** Changes in renal function in primary hypothyroidism. *American Journal of kidney diseases* 27:195-198, 1996
6. **Verhetst J, Berwaerts J, Marescan B, Abs R, Neels H, Mahler C & De Deyn PP.** Serum creatinine, creatinine, and other guanidino compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism* 46:1063-1067, 1997
7. **Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ & Berghout A.** Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clinical Endocrinology* 62:423-427, 2005
8. **Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C & Berg UB.** Long-term effects of primary hypothyroidism on function in children. *Journal of Pediatrics* 152:860-864, 2008
9. **Klein I & Ojama K.** Thyroid hormone and cardiovascular system. *NEJM- New England Journal of Medicine* 344:501-509, 2001
10. **Adrees M, Gibney J, El- Saeity N & Boran G.** Effects of 18 months of L-T4 replacement in woman with subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 71:298- 303, 2009