



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**EFFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DE
TRATAMIENTO CON DOSIS DIARIA NO
EQUITATIVA EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

T E S I S:
**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

P r e s e n t a:
DRA. ADA ALICIA ROJAS ZACARIAS

TUTORA: DRA. ELISA NISHIMURA MEGURO



Febrero 2009



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.

**Tesis: EFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON DOSIS
DIARIA NO EQUITATIVA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO
CONGENITO**

Alumna: Ada Alicia Rojas Zacarías

Curso: Subespecialidad en Endocrinología Pediátrica

Febrero 2009



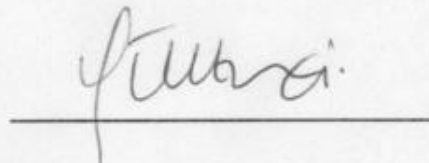
Dra. Elisa Nishimura Meguro

Tutor y Presidente



Dra. Elba E. Delgado González

Sinodal



Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola

Secretario



Dra. Eulalia Garrido Magaña

Sinodal



Dra. Rocío Herrera Márquez

Sinodal

INDICE

Resumen	4
Antecedentes	5
Justificación de la investigación	11
Planteamiento del Problema	11
Objetivo	12
Hipótesis	12
Material y métodos	13
Descripción general del estudio	17
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	24
Conclusiones	29
Anexo 1	30
Bibliografía	31

HC

TSH

T4L

T4T

T3

L-T4

DDE

DDNE

Hipotiroidismo congénito

Hormona estimulante de tiroides

Tiroxina libre

Tiroxina total

Triyodotirona

Levotiroxina

Dosis Diaria Equitativa

Dosis Diaria No Equitativa

RESUMEN

INTRODUCCION: El tratamiento del Hipotiroidismo Congénito (HC) consiste en la administración de una dosis diaria de Levotiroxina (LT4) acorde al peso del paciente, con objeto de lograr objetivos clínicos y bioquímicos ya establecidos. La disponibilidad limitada a nivel institucional de LT4 en tabletas de 100 mcg, permite que los cambios se realicen únicamente en fracciones correspondientes a 25 mcg. Por lo anterior, es una práctica común que en caso de no lograr los objetivos bioquímicos con el esquema habitual de proporcionar la misma dosis diaria, se indique dosis diarias diferentes, pero cuyo aporte semanal proporcione un promedio diario según lo indicado. No se cuenta con estudios que documenten la efectividad de esta práctica.

OBJETIVO: En niños con hipotiroidismo congénito, determinar la efectividad con el esquema de sustitución con Dosis Diaria No Equitativas (DDNE) de LT4 comparado con la sustitución con Dosis Diaria Equitativa (DDE).

MATERIAL Y METODOS: Se incluyeron a todos los pacientes atendidos en forma regular en el HPCM SXXI con diagnóstico de HC primario en tratamiento con LT4, con edad entre 1 y 5 años, sin modificaciones en el esquema de sustitución en los últimos dos meses. Se excluyeron los casos con diagnóstico inicial de HC subclínico leve o probablemente transitorio, eliminando los pacientes con sospecha de pobre adherencia. Se determinó niveles de Tiroxina Total (T4T), Tiroxina libre (T4L) y Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) como parte del seguimiento clínico habitual y de acuerdo a sus concentraciones se obtuvo el nivel de sustitución. Del expediente clínico se registró el perfil hormonal para clasificar los casos de acuerdo a la severidad al diagnóstico y los niveles de TSH determinados el año previo. Para valorar las posibles diferencias en las concentraciones hormonales se empleó U de Mann Whitney para dos grupos independientes, así como la prueba de chi cuadrada para comparar la frecuencia de sustitución adecuada lograda con cada esquema y la severidad de hipotiroidismo al diagnóstico.

RESULTADOS: Se incluyeron 36 pacientes (26 mujeres y 10 varones) con edad promedio de 2.9 años. No hubo diferencia significativa en la edad, talla, peso/talla y la severidad del hipotiroidismo al diagnóstico, éste último clasificado como leve (27.8 vs 27.8%), moderado (16.7 vs 11.1%) y severo 12 (55.6 vs 61.1%) para el grupo con DDE vs DDNE respectivamente. Al analizar los criterios bioquímicos, se encontraron niveles adecuados de T4 libre y total en el 77.8% (14 casos) vs 94.4% (17 casos), con TSH elevada pero $< 20 \mu\text{UI/ml}$ como evento aislado en los 6 meses previos en 33.3% vs 27.8%, y sustitución inadecuada en el 22.2 % (4 casos) vs 5.6% (1 caso) en el grupo de DDE vs DDNE respectivamente. Al comparar el nivel de sustitución entre los diferentes esquemas, no se documentó diferencia estadística. En ambos grupos, el grado de sustitución no se relacionó con la dosis teórica administrada.

CONCLUSIONES: En el grupo estudiado con HC, el esquema de DDNE fue igual de efectivo que el esquema de DDE para el cumplimiento de los objetivos bioquímicos. Esto apoya la indicación de DDNE en caso de que no se logren los objetivos bioquímicos con dosis equitativas. Aún así, es necesario contar con presentaciones más bajas que permitan la dosificación diaria en forma más precisa y con menor posibilidad de error.

ANTECEDENTES

El hipotiroidismo se debe a disminución de la producción de hormonas tiroideas¹, cuya función principal al nacimiento y en los primeros años de vida es sobre el crecimiento y desarrollo, especialmente en la diferenciación del sistema nervioso central, por lo que su manejo adecuado, sobretodo en la variedad congénita, es de gran importancia y constituye la causa más frecuente de retraso mental prevenible.

En México, el escrutinio por medio del tamiz neonatal se realiza por determinación de concentraciones de TSH en sangre de cordón y la determinación en suero de TSH y Tiroxina libre (T4L) se realiza para la confirmación diagnóstica en los casos probables. Esta información ha revelado una incidencia de 1:2729 recién nacidos vivos reportada por Instituto Mexicano del Seguro Social²

El tamiz neonatal se realiza por medio de análisis de muestras de sangre con la técnica de ELISA, con una sensibilidad y especificidad mayor al 95%, por lo que los resultados permiten identificar el caso con probable hipotiroidismo cuando los valores de hormona estimulante de tiroides (TSH) sean mayor o igual a 20 uUI/ml en muestras de cordón umbilical e igual o mayor a 10 uUI/ml en muestras de sangre de talón³. Aunque el diagnóstico definitivo es mediante la determinación de hormonas tiroideas y TSH en suero^{1,4}

En más 90% de los casos, el hipotiroidismo congénito (HC) se presenta por problemas estructurales o funcionales de la glándula tiroides (disgenesia tiroidea), con integridad del eje hipotálamo-hipófisis, lo que se conoce como hipotiroidismo congénito primario^{5,6}. En estos casos, el eje hipotálamo hipófisis se encuentra íntegro, por lo que el HC primario se caracteriza por una elevación de hormona

estimulante de la tiroides (TSH) ⁷ en respuesta a la retroalimentación negativa por las bajas concentraciones circulantes de las hormonas tiroideas ^{8,9}.

Aproximadamente el 90% de las hormonas tiroideas son secretadas como T4, sin embargo la forma activa es la T3, la cual es producida por los tejidos periféricos, mediante un mecanismo de desyodación por enzimas denominadas desyodinasas, de las que se conocen tres tipos: D1, D2 y D3. La D1 y D2 catalizan la 5' monodeyodación del anillo externo de T4 dando lugar al principio activo T3, ^{10,11} fundamento para la administración de tiroxina como tratamiento en hipotiroidismo. La actividad metabólica de estas hormonas está determinada por la cantidad de T4 y T3 libres y la unión a receptores nucleares específicos para ejercer su efecto sobre los órganos blanco ¹².

En condiciones normales, la tiroides humana sintetiza aproximadamente 5000 µg de T4 y en menor proporción T3, esta cantidad de hormona es suficiente para mantener un estado de eutiroidismo por 50 días. Como se comentó anteriormente las hormonas tiroideas realizan sus funciones a través de la T3, ya sea producida directamente por la tiroides o en su mayoría, producto de la desyodación fisiológica periférica a partir de T4 en las células diana ¹³. Para simular lo que sucede en condiciones fisiológicas, se ha utilizado una mezcla de L-T4 y T3 en proporción fisiológica. Dado que la mayoría de las acciones parecen depender de la conversión periférica de T4 a T3 y a que la administración de T3 puede acompañarse de incremento no fisiológico en las concentraciones circulantes en las primeras horas de su administración, la recomendación actual es utilizar exclusivamente L-T4 como sustitución en el sujeto con hipotiroidismo ¹⁴.

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas (tratamiento sustitutivo) con ajuste de la dosis de acuerdo a la edad y las condiciones clínicas y bioquímicas del paciente.

El tratamiento del hipotiroidismo con extractos tiroideos comenzó en el Hospital de Newcastle Upon Tyne, Inglaterra, que en 1892 reporta los resultados del tratamiento con extracto tiroideo por vía oral, en cuatro pacientes¹⁵. El aislamiento de la tiroxina por Kendall, el 24 de diciembre de 1914, se considera uno de los mayores avances para la evolución de la Endocrinología en el siglo XX así como también lo fue en 1926 por Harrington quien logró obtener tiroxina sintética.^{16,17}

La absorción de la L-T4 es por vía digestiva en intestino delgado, mostrando un incremento rápido de los niveles circulantes de T4 libre con un pico de 2 a 4 horas, manteniéndose hasta 6 a 8 horas de su administración, presentando una vida media de 7 días¹⁸. La levotiroxina debe ser proporcionada cada 24 horas en toma única diaria, de preferencia en ayunas, ya que la ingestión con los alimentos disminuye hasta un 40% su absorción alterando su biodisponibilidad¹⁹. La dosis inicial de levotiroxina recomendada es de 10 a 15 microgramos/ kilogramo/día (mcg/kg/d). (Cuadro 1). Sin embargo la dosis dependerá del grado de severidad del hipotiroidismo y puede llegar a ser de hasta 17 mcg/kg/día^{20,21}.

Cuadro 1. Dosis de levotiroxina recomendadas para tratamiento del hipotiroidismo congénito a las diferentes edades pediátricas

EDAD	DOSIS DIARIA (mcg)	DOSIS /KG (mcg)
Recién nacido	50	10-15
Menor de 6 meses	25-50	8-10
6 a 12 meses	50-75	6-8
1 a 5 años	75-100	5-6
6 a 12 años	100-150	4-5
Mayor de 12 años	150-200	2-3

Con el tratamiento sustitutivo, es posible alcanzar niveles de T4 satisfactorios en un lapso de 1 a 2 semanas y suprimir las concentraciones de TSH en 4-6 semanas, como reflejo de una adecuada sustitución a nivel hipotálamo hipofisario. Por lo anterior, se considera que los objetivos bioquímicos del tratamiento son mantener los niveles séricos de T4 y T4L en la mitad superior de los valores normales ¹⁴. Debido a que el paciente con HC, los niveles de TSH pueden permanecer elevados hasta por un año debido a inmadurez del sistema de retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisaria. En estas condiciones, si los niveles de T4T o T4 libre son adecuados, la recomendación es de mantener los niveles de TSH debajo de 20 uUI/ml en los primeros 3 meses y debajo de 10 µUI/ml en el resto de la lactancia con ajuste de dosis por razón necesaria ^{6,22}.

El propósito de mantener una adecuada sustitución es restablecer las funciones metabólicas para mantener un crecimiento y desarrollo neurológico óptimo. Además del inicio temprano del tratamiento, existen diferentes factores que contribuyen a minimizar el daño cerebral ²³, como el grado de hipotiroidismo in útero, las concentraciones de tiroxina al diagnóstico, la dosis inicial utilizada de levotiroxina y claro está, las concentraciones normales de T4L durante los primeros años de vida. Por lo que el objetivo primordial es la normalización de las concentraciones circulante de tiroxina.

Con estas medidas, la inteligencia de los niños tratados alcanza rangos normales, aunque en algunos casos a pesar del tratamiento adecuado y temprano se asocia a trastornos menores, en atención, memoria, percepción visoespacial y psicomotricidad ^{24 25, 26, 27} probablemente secundario al hipotiroidismo in útero no corregido.

La levotiroxina tiene una vida media de 7 días, pero su efecto biológico puede ser más prolongado. Debido a estas características se ha sugerido la posibilidad de usar un intervalo de dosificación más largo, que puede mejorar la adherencia y podrían tener ventajas para el personal encargado de administrar el medicamento en pacientes dependientes de un cuidador, como podría ser la población pediátrica. Se cuenta con un estudio de Nueva Zelanda en 12 adultos con hipotiroidismo, a los cuales se administró la levotiroxina en una dosis semanal y se compararon los niveles de T3L, T4L, TSH y T3 reversa con un grupo tratado con levotiroxina administrada en dosis diaria. El estudio no mostró diferencias en los niveles hormonales entre ambos grupos, aunque se documentó hipertiroxinemia transitoria, 6-8 h después, en el grupo

tratado con dosis única semanal. Ya que no se conoce el efecto cardiovascular o esquelético de la hipertiroxinemia transitoria, la recomendación continúa siendo la administración cotidiana²⁸. No se cuentan con estudios similares en población pediátrica con hipotiroidismo, únicamente un caso reportado, que presentó hipertiroidismo bioquímico a las 48 horas después de la ingesta de la dosis única semanal e hipotiroidismo al final de la semana, sin lograr normalización de la TSH ²⁹. Aunque se trata de un solo caso, la farmacocinética de la levotiroxina administrada en esquemas diferentes a la dosis diaria, podría ser diferente en población pediátrica comparada con la población adulta.

Actualmente existen preparados comerciales en comprimidos desde 25 mcg hasta 300mcg ^{30,31,32} también existen preparaciones en solución pediátrica no disponibles ni comercializadas debido a la dificultad en la solubilidad del medicamento así como menor estabilidad con respecto a las formas sólidas ³³.

A nivel institucional ³⁴ sólo disponemos de L-T4 en tabletas de 100 mcg, por lo que los ajustes se realizan en fracciones correspondientes a 25 mcg (lo que en niños pequeños, puede significar el 50% de la dosis) o con la trituración o disolución cotidiana de la tableta para administrar la cantidad proporcional requerida, que lleva a mayor posibilidad de error y desperdicio del medicamento. Lo anterior, más la vida media esperada de la levotiroxina, ha llevado que en caso de no lograr los objetivos bioquímicos con la administración de la misma dosis diaria, se aplique una práctica común de administrar el medicamento en dosis diarias inequitativas, de manera que el promedio/día obtenido de la suma de las dosis recibidas durante la semana, está dentro de los requerimientos teóricos del paciente.

JUSTIFICACION

La administración de una misma dosis diaria de levotiroxina es el estándar de oro en el tratamiento para el hipotiroidismo. Sin embargo la dificultad para fraccionar las tabletas de 100 mcg disponibles en nuestra Institución ha llevado a utilizar un esquema de tratamiento diferente con dosis diaria no equitativa para lograr una sustitución adecuada. El contar con información sobre la efectividad en el logro de los objetivos bioquímicos con el esquema de dosis no equitativas de L-T4 en pacientes con hipotiroidismo congénito, proporcionará evidencia para utilizar este esquema en caso de no contar con presentaciones más pequeñas que permitan administrar dosis cotidianas equitativas a estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los niños con hipotiroidismo congénito, ¿cuál es la efectividad en el logro de objetivos bioquímicos de sustitución adecuada, al utilizar un esquema con dosis diarias no equitativas de levotiroxina comparado con el esquema de dosis diaria equitativa?

OBJETIVO

En niños con hipotiroidismo congénito, determinar la efectividad en el logro de objetivos bioquímicos de la sustitución con levotiroxina en forma de dosis diaria equitativas vs dosis diaria no equitativa, a través de la determinación de las concentraciones circulantes de tiroxina total, tiroxina libre y hormona estimulante de tiroides.

HIPÓTESIS

En pacientes con hipotiroidismo congénito, la sustitución con dosis diarias no equitativas de levotiroxina es igual de eficaz para el cumplimiento de criterios bioquímicos comparado con el grupo tratado con dosis diarias equitativas.

MATERIAL Y METODOS

Lugar de realización. Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS, centro hospitalario de tercer nivel de atención donde se atienden pacientes provenientes de los Hospitales Generales de Zona del sur del valle de México así como los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas y Morelos.

Universo. Todos los pacientes con hipotiroidismo congénito primario que se encuentren registrados en hojas de consulta externa del servicio de endocrinología.

Muestra. Se trató de una muestra no probabilística, que incluyó a todos pacientes registrados con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI que reunieron los criterios de inclusión.

Diseño. Transversal, descriptivo, retroprolectivo y analítico

Criterios de selección

Inclusión

1. Pacientes mayores de 1 y menores de 5 años con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en tratamiento con levotiroxina.
2. Paciente subsecuente de este servicio por lo menos durante un año.
3. Sin modificaciones en el esquema de sustitución en los últimos dos meses.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de HC subclínico o probablemente transitorio (hijo de madre con disfunción tiroidea autoinmune con o sin manejo con antitiroideos, probable deficiencia de yodo)
2. Expediente incompleto, que no cuente con determinaciones previas de perfil tiroideo del último año
3. Paciente con sospecha de pobre adherencia.

DEFINICION Y CLASIFICACION DE VARIABLES

VARIABLES UNIVERSALES

- Edad
- Sexo
- Longitud ó Talla

VARIABLE INDEPENDIENTE

Esquema de sustitución:

- Definición Operacional: forma en que el paciente recibe la sustitución con levotiroxina a partir de tabletas de 100 mcg
 1. **Dosis diaria equitativa:** Paciente que ingiere la misma dosis de levotiroxina cada 24 horas.
 2. **Dosis diaria no equitativa:** paciente que ingiere dosis diferentes de levotiroxina diariamente
- Escala de medición: Cualitativa, categórica (Dosis diaria equitativa o Dosis Diaria No Equitativa)

VARIABLE DEPENDIENTE

Nivel de sustitución

- Definición operacional: sustitución de acuerdo a criterios bioquímicos
 1. **Adecuado:** T4L y T4 total en la mitad superior de los valores normales y TSH por debajo de 4uUI/ml o entre 4 y 20 uUI/ml sin más de tres determinaciones de TSH documentadas en su expediente en el año previo.
 2. **Inadecuado** cuando no se encuentren en los parámetros de sustitución adecuada.

- Escala de medición: Cualitativa , categórica (adecuado, inadecuado)

VARIABLES INTERMEDIAS

- **Tiroxina libre sérica**
- **Tiroxina total sérica**
- **Hormona estimulante de tiroides sérica**
- **Dosis indicada en mcg/kg/d**

VARIABLE DE CONFUSION

Grado de hipotiroidismo al diagnóstico

- Definición operacional: Severidad del hipotiroidismo determinado por niveles de TSH al diagnóstico
 1. **Leve:** Niveles de TSH al diagnóstico entre 10 y 19.9 $\mu\text{UI/ml}$
 2. **Moderado:** Niveles de TSH al diagnóstico entre 20 a 49 $\mu\text{UI/ml}$
 3. **Severo:** Niveles de TSH al diagnóstico mayor de 50 $\mu\text{UI/ml}$

Escala de medición: Cualitativa, categórica (leve, moderado y severo)

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisó la base de datos de la consulta externa del servicio de endocrinología y se identificó a los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario entre 1 y 5 años de edad, seleccionando aquellos que contaron con expedientes clínicos completos y subsecuencia regular. De ellos, se descartó aquellos con hipotiroidismo subclínico o probablemente transitorio, con pobre adherencia referida en el expediente. Se analizó el perfil tiroideo determinado en los últimos dos meses, recabando información sobre los niveles de TSH registrados en el último año en el expediente y el perfil tiroideo al diagnóstico.

De acuerdo al esquema de tratamiento se clasificaron en dos grupos de estudio: pacientes tratados con dosis diaria equitativa (DDE) y pacientes tratados con dosis diaria no equitativa (DDNE) y se determinó su nivel de sustitución en base al perfil tiroideo. Además se clasificó la severidad del hipotiroidismo al diagnóstico utilizado como reflejo de posible etiología de acuerdo a la determinación de TSH al momento del diagnóstico. Se realizó exploración física del paciente e interrogatorio a los padres sobre datos clínicos de hipertiroidismo o hipotiroidismo clínicos en los diferentes días de administración del medicamento.

Se consideró un estudio con riesgo mínimo, que reunió los requisitos institucionales, nacionales e internacionales desde el punto de vista ético y fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número 2009-785-022.

ANALISIS ESTADISTICO

Para valorar las posibles diferencias en las concentraciones de T4 total, T4 libre y TSH de acuerdo al esquema de sustitución de levotiroxina, se empleó U de Mann Whitney para dos grupos independientes, así como la prueba de chi cuadrada para comparar la frecuencia de sustitución adecuada lograda con cada esquema y el grado de severidad del hipotiroidismo al diagnóstico.

RESULTADOS

De los 36 pacientes que reunieron los criterios de inclusión 26 eran del sexo femenino y 10 del sexo masculino, de los cuales 18 casos se encontraban en cada grupo estudiado. No hubo diferencia significativa en la edad, talla, peso/talla y la severidad del hipotiroidismo al diagnóstico, éste último clasificado como leve (27.7 vs 27.7%), moderado (16.7 vs 11.1%) y severo 12 (55.5 vs 61.1%) para el grupo con Dosis Diaria Equitativa (DDE) vs Dosis Diaria No Equitativa (DDNE) respectivamente (cuadro 2).

De acuerdo a la definición operacional, los criterios de sustitución adecuada con niveles de T4 libre y total en la mitad superior de lo normal y menos de tres determinaciones/año de TSH elevada se observaron en la mayoría de los casos en ambos grupos, sobretodo en el grupo tratado con DDNE, pero sin demostrarse diferencia significativa (cuadro 3 y gráfica 1), con mediana de T4L 1.7 vs 1.9 ng/dl y T4T 10.6 vs 11.4 µg/dl y TSH 2.5 VS 1.9 µUI/ml para el grupo con DDE y DDNE respectivamente.

En los casos con sustitución adecuada, no se evidenció relación con la dosis teórica administrada por kilo de peso/día, ya que se logró incluso con dosis teóricamente bajas en 5:17 casos del grupo DDE y 9:18 del grupo DDNE (38.8 % del grupo total).

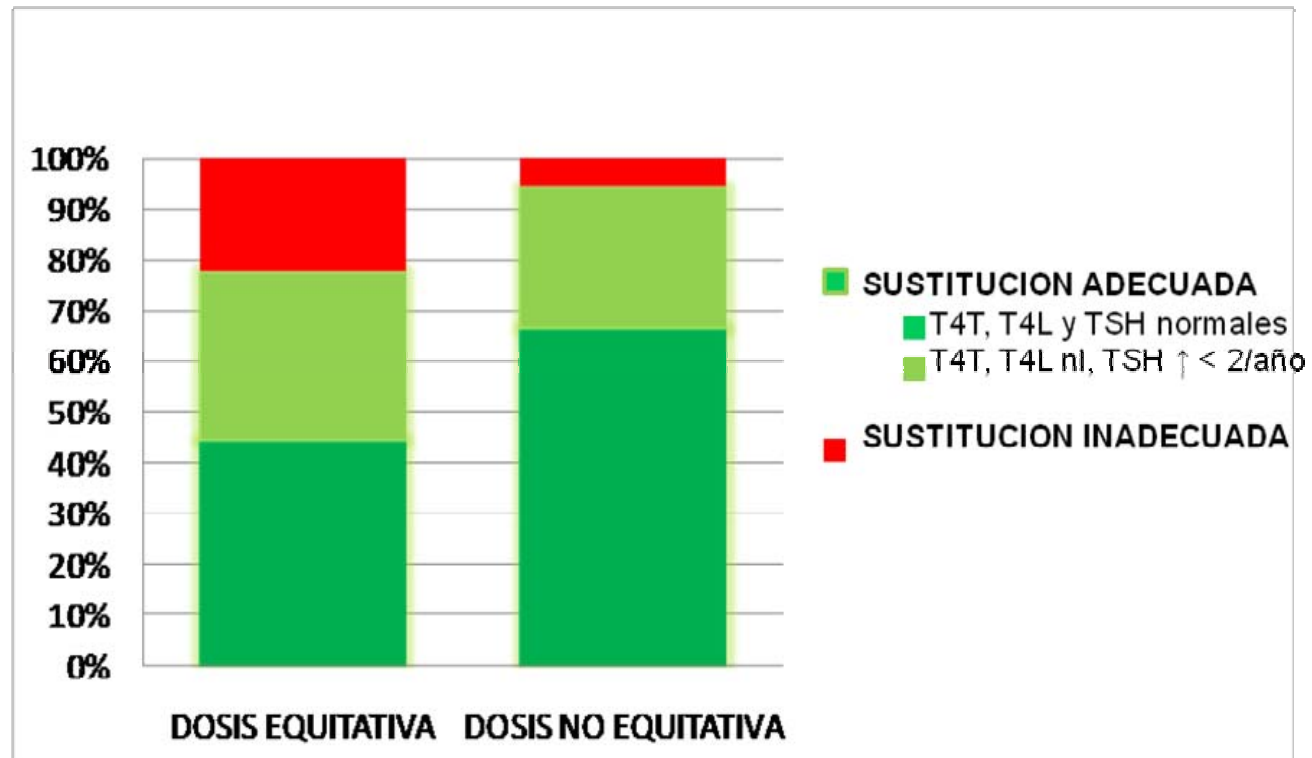
Al comparar el número de sujetos mal sustituidos se observó una mayor proporción de casos en el grupo tratado con dosis equitativa (22.2 vs 5.6 %). Por otro lado al revisar las determinaciones hormonales de los últimos meses, también se encontró un mayor número de casos con T4L y T4T normales con TSH arriba de lo

normal pero $< 3/\text{año}$ en el grupo DDE (33.3 vs 27.8 %) aunque éste último hallazgo no significa necesariamente sustitución inadecuada y no se demostró diferencia significativa.

Cuadro 2. Características de los grupos estudiados: Dosis Diaria Equitativa (DDE) y Dosis Diaria No Equitativa (DDNE).

	n	Edad meses x	Peso Kg mdn (min-mx) (z)	Talla cm mdn (min-mx) (z)	Peso/Talla mdn (min-mx) (z)	Severidad HC al diagnóstico (%)		
						Leve	Moderado	Severo
DDE	18	33	14.2 (9-17) (+0.02)	93 (70-104) (-0.73)	+0.60 (-1.0-2.26) (0.57)	5 (27.8)	3 (16.7)	10 (55.6)
DDNE	18	35	14.1 (8.7-17) (+0.02)	92 (70-104) (-0.61)	+0.20 (-2.0-3.0) (-0.7)	5 (27.8)	2 (11.1)	11 (61.1)
p		0.2	0.3	0.9	0.2	0.8		
*Chi cuadrada ó U de Mann Whitney								

Gráfica 1. Sustitución bioquímica en pacientes con hipotiroidismo congénito de acuerdo al esquema de tratamiento.



Cuadro 3. Criterios bioquímicos de sustitución de sujetos con hipotiroidismo congénito tratados con un esquema de Dosis Equitativas ó Dosis No Equitativas.

		Dosis Diaria Equitativa N=18				Dosis Diaria No Equitativa N=18				p		
		n (%)	T4 Total ng/dL mdn (min-mx)	T4 libre ng/dL mdn (min-mx)	TSH μ UI/ml mdn (min-mx)	n (%)	T4 Total ng/dL mdn (min-mx)	T4 libre ng/dL mdn (min-mx)	TSH μ UI/ml mdn (min-mx)	T4T	T4L	TSH
Sustitución Adecuada	T4L, T4T y TSH N	8 (44.4)	9.7 (5.5-14.9)	1.8 (1.0-2.8)	2.5 (0.8-4.7)	12 (66.7)	10.9 (8.2-14)	1.7 (1.4-2.6)	2.0 (0.4-3)	0.06	0.4	0.7
	T4L y T4T N y TSH 4-20 μ UI/mL <3/año	6 (33.3)	10.9 (9.5-14.3)	1.69 (1.6-1.87)	8.6 (5.8-21.1)	5 (27.8)	10.7 (7.5-12.2)	1.5 (1.3-1.7)	9.2 (5.1-20)			
	Total	14(77.7)				17(84.5)						
Sustitución inadecuada		4 (22.2)	13.45 (9.5-15)	2.3 (1.2-3.1)	0.05 (0.02-14.4)	1 (5.6)	8.7	1.0	9.3			
	Total	4(22.2)				1(5.6)						

DISCUSION

El hipotiroidismo congénito es una enfermedad que requiere la sustitución de por vida de hormonas tiroideas, para suplir la secreción normal de esta glándula que puede verse disminuida por alteración en alguno de los componentes del eje hipotálamo (Hormona Liberadora de Tirotropina, TRH)-Hipófisis (Hormona Estimulante de la Tiroides o tirotropina, TSH) -Tiroides (Tiroxina y Triyodotironina). Este último nivel está afectado en el 95% de los casos de hipotiroidismo congénito y se presenta por disgenesia tiroidea en la mayoría de los casos.

El tratamiento sustitutivo se realiza con levotiroxina, que proporciona niveles circulantes de tiroxina adecuados que a nivel plasmático y tisular dan lugar a la hormona tiroidea activa, triyodotironina. El hipotiroidismo primario se acompaña de elevación de los niveles de TSH en respuesta a la retroalimentación negativa a nivel hipotálamo hipofisario de bajos niveles de hormonas tiroideas. Por lo anterior, además de asegurar un nivel circulante de hormonas tiroideas adecuado, el nivel de TSH refleja la acción de T3 a partir de T4 a nivel hipofisario, como reflejo de la conversión y disponibilidad tisular de la hormona activa. Por lo tanto, los criterios bioquímicos de sustitución adecuada, se basan en los niveles circulantes de tiroxina total y libre así como los niveles de TSH. Este último puede no normalizarse a pesar de niveles normales de hormonas tiroideas en el primer año de vida por dificultad en la supresión del tirotróico que desde la condición in útero ha estado sobreestimulado por la deficiencia de hormonas tiroideas. Aún así, en sujetos mayores de 1 año de edad, puede encontrarse ocasionalmente

niveles elevados de TSH con T4 normal, probablemente reflejo de la biodisponibilidad a nivel periférico y tisular dependientes de múltiples factores y que no necesariamente implican que el sujeto ha estado mal sustituido, a menos de que estos niveles se documenten en más del 50 % de las determinaciones por año.¹⁴ Considerando que en la etapa de lactante y preescolar ocurre la mayoría del desarrollo del sistema nervioso central, está indicada la determinación de hormonas tiroideas cada 3-4 meses.

Partiendo de la vida media de la tiroxina de 7 días y de que es su conversión a triyodotironina la que determina sus acciones, es una práctica clínica habitual indicar dosis diarias no necesariamente equitativas en pacientes en quienes, con la disponibilidad Institucional limitada a tabletas de 100 mcg, los fraccionamientos de dosis con administración de la misma dosis diaria se acompañan de cambios de los niveles circulantes de hormonas tiroideas fuera de lo deseado. De acuerdo a lo anterior, este estudio fue diseñado para documentar la efectividad de estos esquemas.

En ambos grupos estudiados, se documentó un crecimiento y desarrollo neurológico adecuado por medio Sz peso y talla y al interrogatorio a los padres de las tareas realizadas de acuerdo a la escala de Denver respectivamente, lo que apoya la importancia del diagnóstico e inicio de tratamiento oportuno y la adherencia y seguimiento regular al manejo médico como parte de los criterios de inclusión.

En la mayoría de los casos, la indicación sobre cambio de esquema de tratamiento de DDE a DDNE fue hiper ó hipotiroxinemia en respuesta al ajuste de dosis, que como se comentó inicialmente, está limitado en nuestra Institución al

fraccionamiento de la tableta en cuartos, lo que equivale a 25 mcg y en un niño pequeño, esto puede equivaler al 50% de la dosis teórica indicada. De acuerdo a los resultados obtenidos, el esquema de Dosis Diaria No Equitativa parece ser tan o probablemente más efectivo que el esquema de Dosis Diaria Equitativa, considerando que los sujetos en quienes se indicó este esquema de DDNE son aquellos en los cuales la implementación inicial de DDE no logró los objetivos bioquímicos.

En nuestra población estudiada, no podemos descartar la hipo o hipertiroxinemia transitoria con el esquema de DDNE debido a que no contamos con determinaciones 6-8 h post dosis, pero podría esperarse que esto no sucediese, ya que este esquema, aunque proporciona dosis diferentes ciertos días, éstas no sobrepasan la dosis teórica que tendría que recibir el paciente en caso de estar con un esquema de dosis diarias equitativas. Por otro lado, al interrogatorio específico a los padres, no se refirió sintomatología probablemente atribuible a hiper o hipotiroxinemia relacionada con las diferentes dosis.

Con respecto a la dosis teórica administrada (mcg/kg/d), se encontró que en 30 % de los casos (63.6 %, 7 casos, en el grupo con DDE y 36.6%, 4 casos, en el grupo con DDNE) se logró una sustitución adecuada a pesar de que la dosis teórica era baja, lo que apoya la variabilidad individual en la biodisponibilidad de la tiroxina y la necesidad de contar con determinaciones hormonales para el ajuste preciso de la dosis. De acuerdo a los criterios de exclusión, no contamos con pacientes al diagnóstico con hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo

probablemente transitorio que pudiesen explicar adecuada sustitución bioquímica con bajos requerimientos teóricos de levotiroxina.

Por otro lado, se documentó el grado de severidad del hipotiroidismo al diagnóstico con la finalidad de establecer si aquellos pacientes en los cuales existió mayor dificultad para el logro de los objetivos bioquímicos era secundaria al grado de severidad del hipotiroidismo y este reflejo de la etiología(agenesia e hipoplasia), sin embargo no se logró establecer diferencias en la distribución de los diferentes grados de HC en los grupos estudiados.

Una debilidad del estudio es el número de pacientes incluídos, que puede haber impedido el evidenciar diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes con sustitución adecuada o inadecuada entre los esquemas estudiados, aunque el haber más casos mejor controlados (94.4% vs 77.8%) y menos casos con hipertirotropinemia ocasional (27.8% vs 33.3%) en el grupo con dosis diaria no equitativa tiene significancia clínica para la decisión del esquema de sustitución en estos pacientes. Los casos con sustitución inadecuada fueron informados al médico tratante y se consideró cambio de esquema de tratamiento para los tratados con DDE y sustitución con otras presentaciones de levotiroxina en el único caso observado de sustitución inadecuada en el grupo de DDNE.

No podemos descartar que la implementación inicial de DDNE en todos los pacientes con hipotiroidismo congénito logre una mayor proporción de casos bien sustituidos y/o una menor proporción de sujetos con hipertirotropinemia ocasional respectivamente, como parece ser la tendencia en el grupo tratado con este esquema. Ya que se intenta que el esquema de tratamiento sea lo menos complicado, se prefiere iniciar en todos los casos con Dosis Diaria Equitativa

partiendo de una dosis teórica administrada por kg/peso ya que los padres refieren que el administrar la misma dosis diariamente y no tener que hacer maniobras de dilución y fraccionamiento de dosis le facilita la adherencia al tratamiento.

Por otro lado, aunque no contamos con un grupo tratado con dosis diarias equitativas en dosificación más precisa (disponibles en el mercado), que permiten hacer ajustes de dosis desde 7.5 mcg, es de esperarse que este último manejo, el estándar de oro hasta el momento, sea igual o incluso mejor que el esquema de DDNE que utilizamos como segunda opción.

CONCLUSIONES

1.- En los pacientes con hipotiroidismo congénito menores de 5 años de edad, la administración de dosis diarias no equitativas de levotiroxina es igual de efectivo en el logro de objetivos bioquímicos, en los casos en que la administración diaria de dosis equitativas a partir de tabletas de 100 mcg no permita la sustitución adecuada.

2.- Aún así, es importante contar con presentaciones con menos microgramos de levotiroxina que permitan implementar el estándar de oro de sustitución y faciliten la adherencia por la administración diaria de dosis más precisas y sin necesidad de realizar diluciones.

ANEXO 1

EFFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON DOSIS DIARIA NO EQUITATIVA EN EL LOGRO DE OBJETIVOS BIOQUIMICOS EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre.....

Afiliación.....Sexo (1. Femenino, 2 masculino).....

Fecha de nacimiento.....Edad(meses).....

Teléfono.....UMF.....Nombre madre.....

Fecha próxima consulta

Peso.....(Kg) Talla (cm).....

Frecuencia respiratoria (res/min).....Frecuencia cardiaca (Lat/min).....

Esquema de tratamiento (1. Equitativo. 2. No Equitativo).....

Dosis de levotiroxina..... (mcg/kg/día)

Diagnóstico: TSH..... T4 libre

Fecha de la toma

TSH(uUI/l) T4L(ng/dl) T4T(mcg /dl)

Nivel de sustitución

1. Adecuado

TSH 4-20 mUI/L actual y en < 3 ocasiones en el año previo.....

TSH < 4 mUI/mL actual

2. Inadecuado

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Braverman LE, Utiger RD. Thyroid Diseases: Hypothyroidism. En: Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid 8th ed. Philadelphia 2000; 719-720.
- ² Boletín Semanal de Vigilancia Epidemiológica. Instituto Mexicano del Seguro Social 2007.
- ³ Instituto Mexicano del Seguro Social. Atención Integral de Hipotiroidismo Congénito. Detección y Atención Integral Enfermedades Metabólicas Congénitas 2006; 31-40.
- ⁴ Barrón-Urbe C, Pérez-Pastén E. Conceptos actuales de hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 53:264-267.
- ⁵ Connelly JF, Coakley J, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL, et al. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The Screening Programme, Demography, Baseline Perinatal Data and Diagnostic Classification 2001;14:1597-1610.
- ⁶ Grant DB. Management of hypothyroidism. Current Paediatrics 1997;7: 92-97
- ⁸ Kakucsá I, Rand W, Lechan RM. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent upon feedback regulation by both triiodothyronine and thyroxine. Endocrinology 1992;130:2845-2850
- ⁹ Marrero-González N, Rodríguez-Fernández C. Hipotiroidismo Congénito : historia e impacto del tamizaje. Rev Biomed 2000;11:283-292.
- ¹⁰ Bianco AC, Slavatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev 2002; 23:38-89.
- ¹¹ Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. Thyroid 1997; 7:655-668.
- ¹² Nuñez-Almache O. Hipotiroidismo congénito. Paediatrica 2003;5:93-100
- ¹³ Solís JC, Valverde C. Hipotiroidismo neonatal: fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos. Rev Invest Clin 2006; 58:318-334.
- ¹⁴ Toft A. Drug Therapy: Thyroxine. N Eng J Med 1994; 331:174-180.

-
- ¹⁵ Sawin CT. The invention of thyroid therapy in the late nineteenth century. *The Endocrinologist* 1999; 11:1-3.
- ¹⁶ Buckley RH. American Pediatric Society presidential address 2000: reflections on the 20th and 21st centuries. *Pediatr Res* 2002; 51: 119-123.
- ¹⁷ Sawin CT. Thyroid hormone therapy: origins and early history. *Thyroid Today* 1990;13:1-11.
- ¹⁸ Mandel S, Brent G, Larsen R. Levothyroxine Therapy In Patients with Thyroid Disease. *Ann Intern Med.* 1993; 119:492-502.
- ¹⁹ Lamson Mj, Pamplin CL, Rolleri RL, et al. Quantitation of a substantial reduction in levothyroxine absorption by food. *Thyroid* 2004;14:876.
- ²⁰ American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-2297
- ²¹.Stephen H, LaFranchi, Austin J. How Should We Be Treating Children with Congenital Hypothyroidism? *J Pediatric Endocrinol Metabol* 2007; 20:559-578.
- ²² Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism .*J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 523-529.
- ²³ Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Salvatore DM. Effect of Different Starting Doses of Levothyroxine on Growth and Intellectual Outcome at Four Years of Age in Congenital Hypothyroidism . *Thyroid* 2002; 45-52.
- ²⁴ Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: análisis of literatura data. *Pediatr Res* 1996; 39: 561
- ²⁵ Weber G, Mora S, Prina Cerai LM et al. Cognitive function and neurophysiological evaluatio in early treated hypothyroid children. *Neurol Scie* 2000; 21: 307.
- ²⁶ Simmons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidismo. *Arch Dis Child* 1994; 71: 232.
- ²⁷ Álvarez-González MA, Carvajal-Martínez F, Gesén-Pérez C, et al, Pronóstico de la cognición en el hipotiroidismo congénito tratado precozmente. *Rev Neurol* 2004;38:513-517
- ²⁸ Grebe S, Cooke R, Ford H et al. Treatment of Hypothyroidism with Once Weekly Thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 870-875.

²⁹ Scott A, Rivkees MD, Dana S. Cretinism after weekly dosing with levotiroxine for treatment of congenital hypothyroidism. J Pediatr 1994;125:147-149.

³⁰ Laboratorios MERCK. Forma farmacéutica y formulación.

³¹ Vademecum 2008.

³² Rodríguez-Arno A, Rodríguez-Sánchez A, Pose-Carbacos A, Rodríguez Arno J. Tratamiento del hipotiroidismo An Esp Pediatr 2002; 56(Supl 1):53-61.

³³ Ruiz MA, Morales ME, Atienza M. Estabilidad de levotiroxina en fórmula magistral de uso en pediatría. Rev de la OFIL2005; 15:47-54.

³⁴ Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuadro Básico Institucional de Medicamentos 2007.