



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA PARA EVALUAR LA EFICACIA DE DOS ESQUEMAS DE CÁLCULO DE DOSIS INICIAL DE LEVOTIROXINA SÓDICA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

MADELEINE JOSEFINA CORNISH PIÑA

ASESOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO

LISTADO DE GRÁFICAS	4
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	5
R.ESUMEN	6
1. ANTECEDENTES.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
3. JUSTIFICACION	9
4. HIPOTESIS	10
5. OBJETIVOS	10
5.1 OBJETIVO GENERAL	10
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	10
6. METODOLOGÍA	10
6.1 TIPO DE ESTUDIO	10
6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	10
6.3 TAMAÑO Y MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	10
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	11
6.4.1 Criterios de inclusión	11
6.4.2 Criterios de exclusión	11
6.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	11
6.6 PROCEDIMIENTO.....	12
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
6.7.1 Plan de análisis	13
6.8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:	14
6.9 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	14
6.9.1 RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)	14
7. RESULTADOS.....	15
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	15
8. DISCUSIÓN	21

9. CONCLUSIONES..... 22

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 22

ANEXOS 23

LISTADO DE TABLAS

1. Tabla 1. Características demográficas de los sujetos. Pag.15
2. Tabla 2. Medias de determinaciones basales de hormonas tiroideas. Pag. 18
3. Tabla 3. Medias de determinación de hormonas tiroideas posterior a tratamiento. Pag. 18

LISTADO DE GRÁFICAS

1. GRÁFICA 1: Distribución de sujetos por género. Pag.16
2. GRÁFICA 2: Distribución de sujetos por género. Pag.16
3. GRÁFICA 3: Distribución de sujetos por género y grupo. Pag.17
4. GRÁFICA 4: Distribución de sujetos por etiología, género y grupo. Pag.17
5. GRÁFICA 5: Comparación de medias de TSH inicial y TSH postratamiento por grupos. Pag.19
6. GRÁFICA 6: Comparación de medias de T4L inicial y T4L postratamiento por grupos. Pag.19
7. GRÁFICA 7: Comparación de medias de T3L inicial y T3L postratamiento por grupos. Pag.20

DEDICATORIA:

A mi familia, quienes siempre han estado para apoyarme y alentarme, quienes me enseñaron a nunca darme por vencida.

AGRADECIMIENTOS:

A mis amigos y compañeros de endocrinología quienes nos hemos apoyado para lograr este sueño..

Al Dr. Antonio Segovia Palomo por su guía y apoyo durante este camino.

A la Dra. Eulalia Valdez L´az quien me a apoyado desde el comienzo.

A mis pacientes, ya que sin ustedes este aprendizaje seria imposible.

Al Hospital General de México que desde hace 6 años ha sido mi segundo hogar. .

5

MADELEINE JOSEFINA CORNISH PIÑA

Ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta para evaluar la eficacia de dos esquemas de cálculo de dosis inicial de levotiroxina sódica en pacientes con hipotiroidismo primario.

RESUMEN

El hipotiroidismo clínico representa una de las entidades de mayor prevalencia del ámbito endocrinológico. Las guías recomiendan iniciar tratamiento calculando una dosis en función del peso del paciente, no obstante estudios recientes sugieren que no aplican para todos los pacientes. Utilizando el método clásico, la dosis de inicio de LT4 fue predicha correctamente en solo 40% de los pacientes. La razón de la poca precisión de este método está basado en la presencia de factores adicionales que influyen el requerimiento de LT4. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de un esquema alternativo de cálculo de dosis inicial de levotiroxina sódica en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario.

Objetivo: Evaluar la eficacia de un esquema alternativo de cálculo de dosis inicial de levotiroxina sódica en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico

Metodología: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, abierto, para comparar entre dos métodos de cálculo de dosis inicial de levotiroxina en pacientes adultos con Hipotiroidismo primario clínico, uno empleando el sistema tradicional de cálculo basado en 1.6mcg/kg (grupo 1) y otro mediante una fórmula utilizando el IMC y la edad del paciente (grupo 2).

Resultados: Se reportan datos preliminares de 24 pacientes, la etiología fue tiroiditis autoinmune en 15 (62.5%) y post radioyodo en 9 (37.5%) de los casos, se agruparon 13 (54%) en el grupo 1 y 11 (46%) en el grupo 2, la media de edad 43.5 ± 13.5 años y 38.2 ± 14 años respectivamente, el valor inicial de TSH fue de 78.49(50.8) mU/ml y 62.34 (45.6) mU/ml respectivamente y posterior al tratamiento TSH de 13.04(25.94) mU/ml y 15.56(27.4) mU/ml respectivamente; La dosis promedio de levotiroxina en el grupo 1 fue de 110 ± 26 mcg/d y en el grupo 2 117 ± 21 mcg/d p 0.52, Se alcanzó control en 3 (23%) pacientes del grupo 1 y 0 del grupo 2, 3 (23%) del grupo 1 y 2 (18%) de grupo 2, presentaron sobredosificación con una p 0.19

Conclusión: Los resultados preliminares no evidencian diferencias entre los dos métodos de cálculo de dosis, existe una mejor tendencia a control entre pacientes en quienes se calculó mediante el método tradicional

Palabras Clave: *Hipotiroidismo primario, levotiroxina.*

Randomized, open-label clinical trial to evaluate the efficacy of two initial dose calculation schemes of levothyroxine sodium in patients with primary hypothyroidism.

SUMMARY

Clinical hypothyroidism represents one of the most prevalent entities in the endocrinological field. The guidelines recommend starting treatment by calculating a dose based on the weight of the patient, however recent studies suggest that they do not apply for all patients. Using the classical method, the starting dose of LT4 was correctly predicted in only 40% of patients. The reason for the low precision of this method is based on the presence of additional factors that influence the LT4 requirement. **Objective:** To evaluate the efficacy of an alternative scheme for calculating the initial dose of levothyroxine sodium in patients with a diagnosis of primary hypothyroidism.

Objective: To evaluate the efficacy of an alternative scheme for calculating the initial dose of levothyroxine sodium in patients diagnosed with clinical hypothyroidism.

Methodology: An experimental, prospective, longitudinal, comparative, randomized, open-label study was conducted to compare two methods of calculating the initial dose of levothyroxine in adult patients with clinical primary hypothyroidism, one using the traditional calculation system based on 1.6mcg / kg (group 1) and another by means of a formula using the BMI and the age of the patient (group 2).

Results: Preliminary data of 24 patients are reported, the etiology was autoimmune thyroiditis in 15 (62.5%) and post radioiodine in 9 (37.5%) of the cases, 13 (54%) were grouped in group 1 and 11 (46%) in group 2, mean age 43.5 ± 13.5 years and 38.2 ± 14 years, respectively, the initial TSH value was 78.49 (50.8) mU / ml and 62.34 (45.6) mU / ml respectively and after the TSH treatment of 13.04 (25.94) mU / ml and 15.56 (27.4) mU / ml respectively; The average dose of levothyroxine in group 1 was 110 ± 26 mcg / d and in group 2 117 ± 21 mcg / dp 0.52, Control was achieved in 3 (23%) patients in group 1 and 0 in group 2, 3 (23%) of group 1 and 2 (18%) of group 2, presented overdosage with a p 0.19

Conclusion: The preliminary results do not show differences between the two methods of calculation of doses, there is a better tendency to control among patients in whom it was calculated by the traditional method

Key Words: *Primario hypothyroidism, levothyroxine.*

1. ANTECEDENTES

El hipotiroidismo clínico representa una de las entidades de mayor prevalencia del ámbito endocrinológico. El tratamiento del hipotiroidismo es crítico para disminuir los síntomas asociados al hipotiroidismo y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El reemplazo con levotiroxina es clave para prevenir síntomas de hipotiroidismo después de la tiroidectomía total para enfermedades no malignas, sin embargo, algunos pacientes requieren múltiples ajustes de dosis para alcanzar esto^{1,2}.

Se han encontrado un numero de factores que correlacionan con el requerimiento de levotiroxina incluyendo la edad del paciente, peso, masa magra y área de superficie corporal, sin embargo, ningún factor por sí mismo ha mostrado alta correlación consistente con la dosis de levotiroxina para predecir la dosis inicial después de tiroidectomía total.^{1,2,3,4}

Además, la dosis de remplazo de levotiroxina puede variar con la causa de hipotiroidismo. Esto es probablemente debido a la producción endógena de levotiroxina desde el tejido tiroideo residual.⁴

Las guías recomiendan iniciar tratamiento calculando una dosis en función del peso del paciente, no obstante estudios recientes sugieren que no aplican para todos los pacientes^{1,2}.

Hay limitada eficiencia en la formula clásica que se basa solo en el peso corporal para el cálculo del requerimiento de LT4 en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía, habiendo reportado solo 25 a 32% de los pacientes como eutiroides en su primer seguimiento de laboratorio posquirúrgico.^{3,5}

Utilizando el método clásico, la dosis de inicio de LT4 fue predicha correctamente en solo 40% de los pacientes. La razón de la poca precisión de este método está basado en la presencia de factores adicionales que influyen el requerimiento de LT4.⁶

Santini et. al., demostraron el rol de la masa magra en la predicción del requerimiento de LT4, probablemente debido a el rol del musculo estriado en la conversión de T4 a T3 o a T3r.⁷ Más aun, muchos autores han notado que la masa magra correlación con el tamaño tiroideo y del hígado, otro sitio importante de conversión de T4.⁶

Evidencia más débil apoya la independendencia de rol del sexo, edad e IMC que parece estar más relacionada a las diferencias relacionadas con la masa magra asociada a estas variables.^{1,2,3,6}

El peso corporal es una variable relevante pero no la única en la predicción de los requerimientos de LT4. Los datos confirman una correlación a la inversa entre el IMC y la dosis optima de LT4 por kg de peso corporal por día, probablemente causado por el decremento de masa magra en pacientes con un IMC mayor.⁸

Estos aspectos pueden ser explicados por la reducción en masa magra observada con el envejecimiento en adición al incremento de la prevalencia de la obesidad en pacientes ancianos. Quizá esta correlación puede ser explicada también por una posible reducción del metabolismo de tiroxina en pacientes mayores.⁹

En cuanto al posible impacto del sexo no se encontró una diferencia estadística entre mujeres y hombres, pero si se encontró correlación ente la talla pero no el área de superficie corporal y la dosis optima de LT4.⁶

La correlación directa entre la dosis óptima de LT4 y el nivel pre quirúrgico de T3 libre puede explicarse por la correlación entre el nivel de producción tiroidea de T3 y la tasa de conversión de T4 a T3 debido a la desyodinasas tipo I. Más aun, puede estar implicada sensibilidad variable del receptor de la hormona tiroidea.⁶

La correlación inversa del volumen corpuscular medio y la dosis óptima de LT4 nunca ha sido reportada en la literatura pero se especula que puede reflejar la similitud en el proceso de absorción de LT4 y de hierro y la presencia de factores que interfieren con la absorción de ambas moléculas.¹⁰

Las regresiones en múltiples pasos revelaron que la edad del paciente y su peso produjeron el mejor modelo de regresión y mientras los factores usados para multiplicar tanto el peso como la edad se aproximaron a uno se simplificó la ecuación: Dosis predicha de tiroxina=Peso –Edad + 125.⁵

Se realizó una comparación de los tres métodos de predicción de dosis de tiroxina y se mostró que cuando los pacientes inician empíricamente en 100mcg postoperatorios, 42% de pacientes alcanzaron la meta con cambios de 25mcg de sus dosis iniciales calculadas; este incremento a 59% al utilizar una dosis de cálculo puramente por peso (1.6mcg /kg) y a 72% usando la ecuación de regresión simplificada.⁵

La dosis de predicción eficaz de 1.6mcg/kg y la ecuación de regresión simplificada se compararon con pacientes en el cuartil más alto y el más bajo para edad y peso. La ecuación de regresión simplificada fue superior en predecir la dosis de reemplazo de levotiroxina de 25mcg (75 vs 60% para edad del primer y cuarto cuartil y 64% vs 54% para peso del primer y cuarto cuartil.⁵

En otro estudio reciente de 60 pacientes la fórmula de regresión simplificada resulto en una mejoría significativa para la predicción de la dosis de reemplazo final de levotiroxina con cambios de 25mcg en más del 70% de pacientes. La fórmula fue un mejor predictor que la dosis calculada por peso y una dosis empírica inicial de 100mcg. Cuando es medido en términos del menor número de visitas médicas requeridas para alcanzar el eutiroidismo bioquímico, la dosis empírica y dosis de acuerdo a la masa magra fueron mejores con una media de 2 a 1.5 visitas respectivamente. EL tiempo requerido por los pacientes para alcanzar reemplazo óptimo de levotiroxina desde el momento de la cirugía se ha encontrado que es altamente variable (media de 14.5 semanas, rango de 2 a 1209 semanas) y dependiente de la magnitud del cambio en dosis desde la base, enfatizándose la importancia de la predicción adecuada de la dosis de levotiroxina.¹¹

El reemplazo óptimo de levotiroxina lleva a un menor uso de recursos, como citas con médicos y pruebas de sangre, y es probable que mejore la satisfacción del paciente.⁵

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con hipotiroidismo, no embarazadas y masculinos, el objetivo terapéutico consiste en mantener niveles en el rango normal de un ensayo de TAH de tercera generación. Si el valor normal superior de un ensayo de tercera generación no está disponible, en áreas yodo suficientes se debe considerar un valor normal superior de 4.12mU/L y si no se cuenta con un valor límite inferior normal se considera 0.45mU/L.²

El inicio de la terapéutica es individualizado, en función de las características de cada paciente, condición en la cual existe aún un vacío respecto al cálculo de la dosis óptima de inicio, las guías actualmente han dejado un parámetro único para el cálculo de dosis en función del peso del paciente, utilizando un factor de 1.6mcg/kg/día, no obstante está bien demostrado que la dosis óptima se relaciona más con el peso magro y la edad del paciente, un parámetro difícil de obtener y aplicar en la práctica diaria, en ese sentido otros autores han utilizado con éxito, utilizando como modelo a pacientes tiroidectomizados, un método de cálculo en la cual toma en consideración el IMC y la edad del paciente (<40 años.- IMC < o igual a 23 = 1.8 mcg/kg; IMC 23 a 28 = 1.7 mcg/kg; IMC > 28 = 1.6 mcg/kg; >40-55 años.- IMC < o igual a 23 = 1.7 mcg/kg; IMC 23 a 28 = 1.6 mcg/kg; IMC > 28 = 1.5 mcg/kg; >55 años.- IMC < o igual a 23 = 1.6 mcg/kg; IMC 23 a 28 = 1.5 mcg/kg; IMC > 28 = 1.4 mcg/kg), demostrando que se logra una mejor eficacia terapéutica a corto plazo respecto al parámetro estático propuesto por las guías para pacientes tiroidectomizados.^{5,6}

Hasta este momento no se ha hecho una comparación de este método de en pacientes con hipotiroidismo clínico de etiología autoinmune o postablación, con lo cual el estudio sería innovador. Por lo tanto nos proponemos estudiar ¿cuál es la eficacia de un esquema alternativo para cálculo de dosis de inicio de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo clínico?

3. JUSTIFICACION

El hipotiroidismo es una patología que afecta la calidad de vida del paciente que lo padece. El tratamiento se basa en sustitución hormonal óptima a base de levotiroxina, sin embargo existen varios métodos para calcular una dosificación inicial. Debido que en un alto porcentaje de pacientes no se alcanza la dosis sustitutiva óptima, se requiere de revisiones médicas y seguimiento con estudios de laboratorio para ajustar dicha dosis y alcanzar la meta terapéutica. Por tanto la identificación de un método de cálculo que permita lograr la dosis óptima, de una manera más pronta, para el paciente, permitiría un control sintomático más rápido, disminuiría el costo del seguimiento, la cantidad de visitas médicas y, considerando todo lo anterior un impacto positivo en la calidad de vida del paciente. Adicionalmente de lograr, demostrar la superioridad de éste método, invitaría a reestructurar el parámetro propuesto en las guías actualmente emitidas.

4. HIPOTESIS

Si el método de cálculo de dosis inicial de levotiroxina en función de la edad y el IMC es superior, entonces la proporción de pacientes que logren la meta terapéutica será mayor que la proporción de pacientes en los que el cálculo se realice de manera convencional

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar la eficacia de una esquema alternativo de cálculo de dosis inicial de levotiroxina sódica en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico

5.2 Objetivos específicos:

1. Evaluar el porcentaje de pacientes que logran control con el esquema de cálculo de dosis a 1.6mcg/kg peso corporal
2. Evaluar el porcentaje de pacientes que logran control con el esquema de IMC y Edad
3. Comparar el cambio en el valor de TSH inicial y el posterior a 6 semanas de tratamiento
4. Comparar la eficacia de ambos esquemas de inicio de dosis

10

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de estudio:

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto, para determinar el método óptimo de cálculo de dosis inicial de levotiroxina en pacientes con Hipotiroidismo primario del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período febrero – julio 2018.

6.2 Población y muestra:

El universo objeto de estudio estuvo compuesto por todos los pacientes que acudieron a la consulta del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período febrero – julio 2018 y que resultaron con Diagnóstico de hipotiroidismo primario los cuales no hubiesen recibido tratamiento previamente.

6.3 Tamaño y método de Selección de la muestra:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó el método de diferencia de medias para grupos pareados, en donde el tamaño del efecto de una d de Cohen para muestras pareadas fue de 0.4043609, con un contraste de hipótesis de dos colas, al 95% de

confianza y con un poder estadístico del 80%.⁶ Con estas características el tamaño de muestra quedó de 50 más 20% de posibles pérdidas, el tamaño de muestra original será de 60 pacientes. Para la determinación de ello se utilizó el software estadístico de GPower 3.1.9.2.

6.4 Criterios de Inclusión y exclusión

6.4.1 Criterios de inclusión:

Fueron incluidos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- 1) Paciente adultos entre 18 y 65 años de edad
- 2) Que tengan diagnóstico de hipotiroidismo primario
- 3) Que acepten participar y firmen la carta de consentimiento informado

6.4.2 Criterios de exclusión:

Fueron excluidos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- 1) Pacientes con historia de cardiopatía isquémica
- 2) Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo central
- 3) Pacientes con T4L normal

6.4.3 Criterios de eliminación:

11

Fueron eliminados los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- 1) Pacientes que no cumplan con el 80% de apego al tratamiento
- 2) Pacientes que no acudan a toma de muestra de sangre en fecha indicada

6.5 Definición de las variables

Las variables que fueron medidas en la investigación propuesta son:

- a. Características demográficas (edad, peso, IMC)
- b. Tratamiento con levotiroxina sódica
- c. TSH inicial
- d. T4L inicial
- e. T3L inicial
- f. TSH postratamiento
- g. T4L postratamiento
- h. T3L postratamiento
- i. Pacientes con dosis óptima de levotiroxina

Independientes: Tratamiento con levotiroxina sodica, Edad, Peso, IMC

Dependientes: TSH inicial, T4L inicial, T3L inicial, TSH postratamiento, T4L postratamiento, T3L postratamiento, Pacientes con dosis óptima de levotiroxina.

Tabla de operacionalización de las variables (Ver anexo)

6.6 Procedimiento

Con el propósito de delimitar y ejecutar el proyecto de investigación se solicitaron y cumplieron con una serie de requisitos para obtener la aprobación por parte de los organismos incumbentes.

Por esto, previo al inicio de la ejecución del trabajo, se procedió a cumplir con lo siguiente:

Procedimiento previo a la recolección de la muestra:

Se solicitó el consentimiento y autorización por parte del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, el servicio de endocrinología para la realización de la investigación en el Hospital. Luego se sometió el protocolo de investigación para la solicitud de evaluación por el Comité de Bioética de Investigaciones Médicas del Hospital y la universidad.

Solicitud de Aprobación del tema de investigación:

Se solicitó al Comité de Bioética de Investigación la aprobación del tema: Ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta para evaluar la eficacia de dos esquemas de cálculo de dosis inicial de levotiroxina sódica en pacientes con hipotiroidismo primario.

Se realizó un cronograma de actividades, en el cual se distribuyeron las tareas y así se aseguró el cumplimiento de cada actividad. La recolección de los datos se obtuvo por los integrantes de la investigación. Se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Se procedió a la captación de la población objeto de estudio en el área de consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital General de México. La metodología usada fue que en ésta área se encuentran residentes y adscritos, quienes notificaron al investigador de pacientes con hipotiroidismo primario.
- Se le explicó a cada individuo el objetivo del estudio, para así contar con su aprobación mediante la firma del consentimiento informado correspondiente a la investigación propuesta, recalándose el hecho de que independientemente de su decisión se le otorgaría la atención clínica y se le iniciaría tratamiento adecuado para su padecimiento.
- Previa lectura y firma de consentimiento informado, se citó al paciente para realizar entrevista médica y una exploración física, así como toma de muestra sanguínea para determinar la concentración sérica de hormona estimulante de tiroides basal, T4 libre basal y T3 libre basal. Se le inició tratamiento con Levotiroxina aplicando dos fórmulas para el cálculo de la dosis inicial de levotiroxina y la elección del tratamiento será según una tabla de aleatorización. Para el grupo uno se calculó según su peso al momento de la exploración física calculada a 1.6mcg por kg de peso. Para el grupo dos calculada

según edad e índice de masa corporal: <40 años .- IMC < o igual a 23 = 1.8 mcg/kg; IMC 23 a 28 = 1.7 mcg/kg; IMC > 28 = 1.6 mcg/kg; >40-55 años.- IMC < o igual a 23 = 1.7 mcg/kg; IMC 23 a 28 = 1.6 mcg/kg; IMC > 28 = 1.5 mcg/kg; >55 años.- IMC < o igual a 23 = 1.6 mcg/kg; IMC 23 a 28 = 1.5 mcg/kg; IMC > 28 = 1.4 mcg/kg. La levotiroxina fue otorgada al paciente, se explicó debía de ser ingerida en ayuno, con agua simple y se deberá esperar una hora para poder ingerir alimentos o medicamentos.

- Se verificó la adecuada técnica de ingesta con interrogatorio dirigido, y se calculara el apego a tratamiento en función del porcentaje de tabletas ingeridas hasta la primera cita de seguimiento, a las 4 semanas, con respecto al número de tabletas otorgadas en la cita inicial. Se eliminó a los sujetos que no cumplieron con un adecuado apego al tratamiento. Se les citó a las 4 semanas para tomar una muestra de sangre para realizar perfil tiroideo y evaluar la concentración de hormona estimulante de tiroides, T4 libre y T3 libre posteriores al tratamiento.
- En caso de aun no encontrarse dentro de la meta de tratamiento se le ajustara la dosis y se citara nuevamente en 4 semanas para tomar otra muestra y medir la concentración de fracciones libres de hormonas tiroideas y de hormona estimulante de tiroides. Al lograr la dosis adecuada se le continuó el seguimiento habitual de paciente con hipotiroidismo primario controlado.

Luego se procedió a tabular los hallazgos de las variables, con los cuales se procedió al análisis de los datos.

6.7 Análisis estadístico

Finalizada la recolección, los datos se tabularon y se desarrolló una base de datos con el paquete estadístico de computación SPSS en su versión 18.0 para Windows. Se utilizó estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de salida, se evaluó el % de pacientes que lograron el control con cada una de los diferentes esquemas de tratamiento. Para el análisis pareado utilizamos T de Student para evaluar el cambio del valor de TSH, T4L y T3L intragrupo e intergrupos, para la prueba de hipótesis utilizamos xi cuadrada, tomamos como estadísticamente significativos todos aquellos resultados con $p < 0.05$.

6.7.1 Plan de análisis

Se procesó la información recolectada de manera electrónica en el programa estadístico SPSS versión 19.0, y se integró la información obtenida en distintos esquemas (cuadros y gráficos). En los cuadros se esquematizaron los datos arrojados por el formulario y los gráficos representaron la información tabulada en los cuadros.

6.8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

Nuestro estudio tiene implicaciones éticas y está catalogado como de riesgo mínimo. Se basó en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41a Asamblea médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52a Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000, Asamblea General Washington 2002, Asamblea General Tokio 2004 y con la Ley Gral. De Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

6.9 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Es importante alcanzar la dosis optima de tratamiento de hipotiroidismo en el menor tiempo posible para evitar complicaciones en los pacientes con esta enfermedad así como para disminuir el costo de seguimiento por citas medicas repetidas y solicitud de estudios de laboratorio de seguimiento.

6.9.1 RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

RECURSOS Y FACTIBILIDAD.

Humanos:

El investigador principal y asociado detectaron a los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo primario que acudieron a la consulta externa del servicio de endocrinología, y se le solicitó al paciente previo firma consentimiento informado formar parte del protocolo ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA PARA EVALUAR LA EFICACIA DE DOS ESQUEMAS DE CÁLCULO DE DOSIS INICIAL DE LEVOTIROXINA SÓDICA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO para realizar llenado de hoja de recolección de datos y otorgar cita en 4 semanas para toma de muestras de control de hormonas tiroideas además de la recolección y análisis de datos de hoja de registro.

Físicos:

Consulta Externa de primera vez y subsecuente de la unidad hospitalaria de tercer nivel, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Servicio de Endocrinología.

Equipo de cómputo.

Base de datos SPSS.

Financieros:

Propios de la institución, no se requiere financiamiento externo.

Factibilidad:

Estudio ampliamente factible ya que como se ha descrito, no requiere financiamiento.

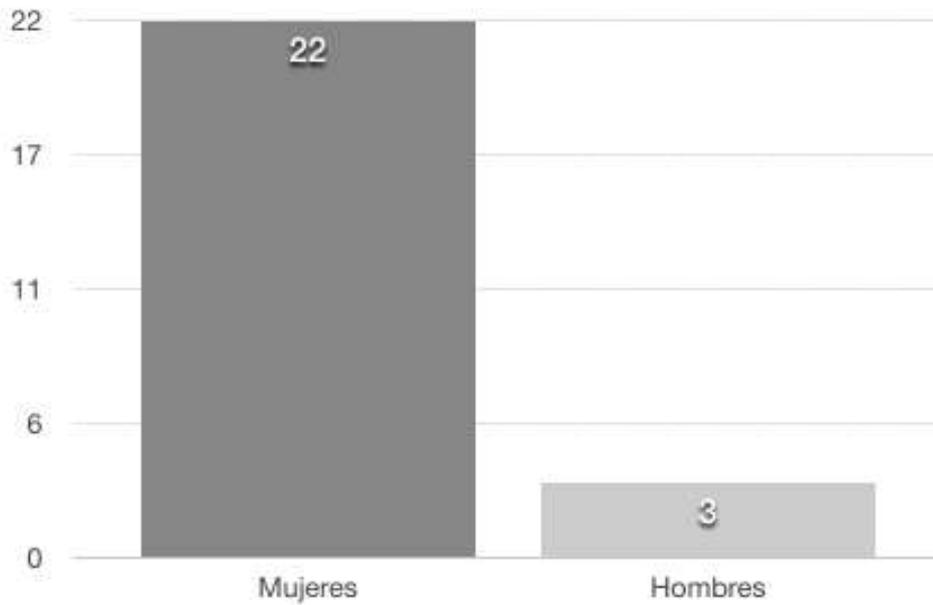
7. RESULTADOS

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Para darle respuesta a los objetivos propuestos en secciones anteriores los datos recogidos durante el periodo de recolección de la información se organizaron en tablas y gráficas. Se reclutaron un total de 25 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario fueron incluidos en el estudio, de los cuales 22 (88%) eran mujeres y 3 (12%) eran hombres (Grafica 1, 2). Un total de 16 (64%) pacientes tenían hipotiroidismo primario de origen autoinmune y 9 (36%) tenían hipotiroidismo primario posterior a la administración de yodo 131. Fueron aleatorizados en dos grupos de estudio el primero para calcularse la dosis inicial de levotiroxina a 1,6 mcg por kilogramo de peso y un segundo grupo al cual se le calculo la dosis según un normograma basado en IMC y edad de los sujetos. Se incluyeron 14 (56%) sujetos para el grupo 1 y 11 (44%) sujetos para el grupo 2. En el grupo 1 se incluyeron 8 (32%) sujetos todas mujeres con hipotiroidismo primario de origen autoinmune y 6 (24%) sujetos con hipotiroidismo posterior a la aplicación de yodo 131, de los cuales 4 eran mujeres y 2 eran hombres. En el grupo 2 se incluyeron 8 (32%) sujetos con etiología autoinmune todas mujeres y 3 (12%) sujetos con hipotiroidismo posterior a la aplicación de yodo 131 de las cuales 2 eran mujeres y 1 era hombre (Ver Grafica 3, 4). Las edades medias de los grupo fueron 43.54(13.55) edad, y 38.27(14.08) años, respectivamente, sin diferencias significativas (p .30); se cálculo la media del peso para ambos grupos en 64.79 kg (sd 16.76) y 72.46 (sd 14.08) respectivamente, sin diferencias significativas (p 0.23); la talla media para ambos grupos fue de 1.54 m (0.079) y 1.53 m (0.050) respectivamente, sin diferencias significativas (p 0.78); y se calculo IMC promedio para cada uno de los grupos de 27.3 kg/m² (7.82) y 30.5 kg/m² (4.58) respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa (p 0.22) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos				
		1.6mcg/kg/d n:13	IMC-Edad n:11	p
Genero	Mujer	11	11	
	Hombre	2	1	
Edad		43.54 (13.55)	38.27 (10.89)	0.30
Peso (kg)		64.79 (16.76)	72.46 (14.08)	0.23
Talla (m)		1.54 (0.079)	1.53 (0.050)	0.78
IMC (kg/m ²)		27.3 (7.82)	30.5 (4.58)	0.22
Etiología				
Autoinmune	Total	8	7	
	Mujeres	8	7	
	Hombres	0	0	
Postyodo	Total	6	3	
	Mujeres	4	2	
	Hombres	2	1	

Gráfico 1: Distribución de sujetos por género



Gráfica 2: Distribución de sujetos por género

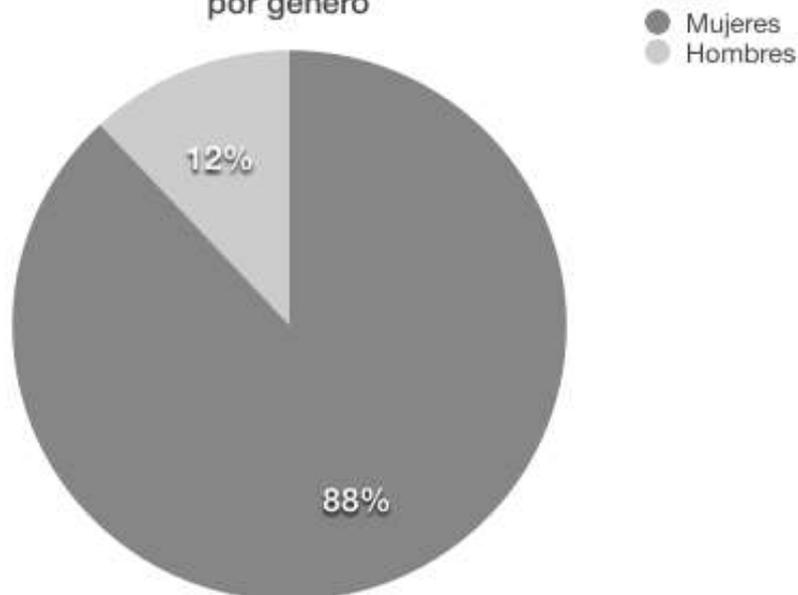


Gráfico 3: Distribución de sujetos por género y grupo

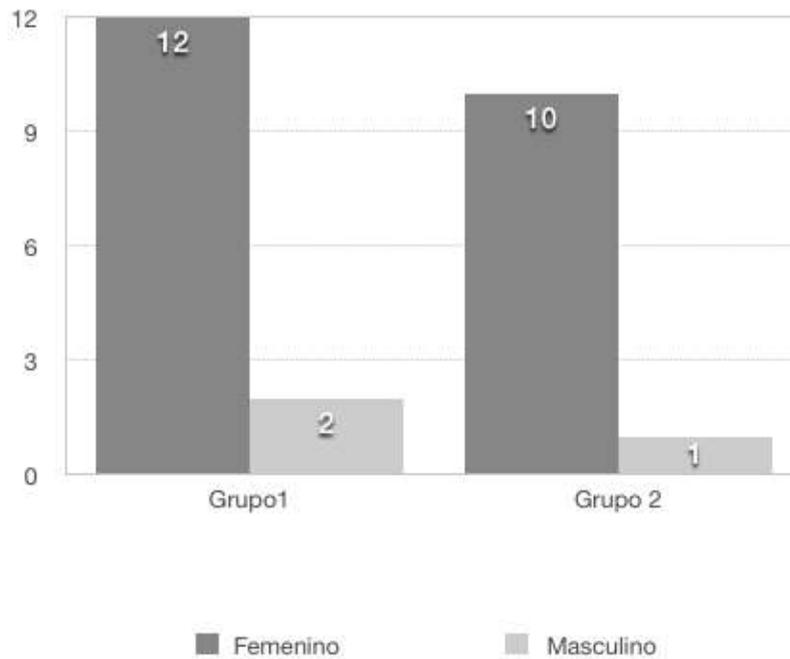
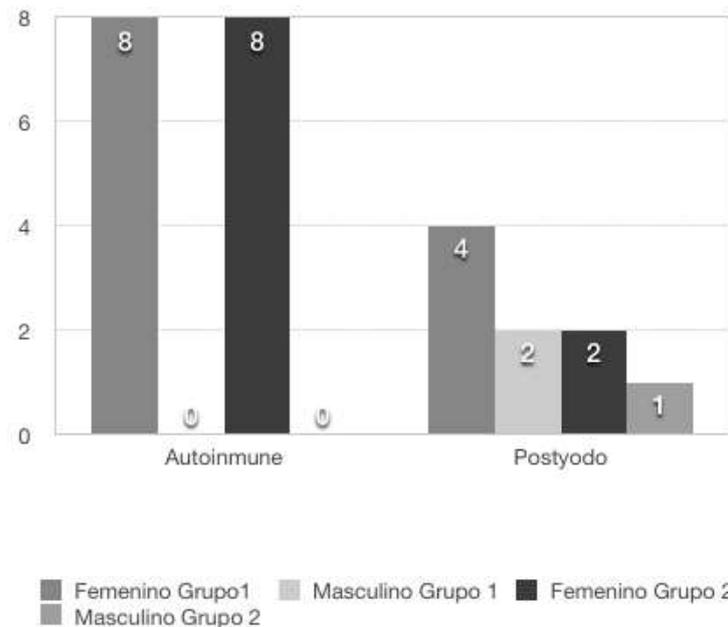


Gráfico 4: Distribución de sujetos por etiología, género y grupo.



Se obtuvieron mediciones basales para el grupo 1 y grupo 2 de TSH, T4L y T3L con medias de TSH de 78.49(50.8) mU/ml y 62.34 (45.6) mU/ml respectivamente, T4L de 0.28(0.18) ng/dl y 0.31(0.24) ng/dl respectivamente , y T3L 2.03(0.69) pg/ml y 1.81(1.04) pg/ml

respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre TSH, T4L y T3L de ambos grupos (p 0.42, p 0.75 y p 0.54, respectivamente) (*Tabla 2*).

Tabla 2. Medias de determinaciones basales de hormonas tiroideas.

	1.6mcg/kg/d n:13	IMC-Edad n:11	p
TSH inicial (mUI/ml)	78.49 (50.8)	62.34 (45.6)	0.42
T4L inicial (ng/dl)	0.28 (0.18)	0.31 (0.24)	0.75
T3L inicial (pg/ml)	2.03 (0.69)	1.81 (1.04)	0.54

Posterior a 4 semanas de iniciado el tratamiento se realizo nuevas mediciones para el grupo 1 y para el grupo 2 de TSH, T4L y T3L con medias de TSH de 13.04(25.94) mU/ml y 15.56(27.4) mU/ml respectivamente, T4L de 1.05(0.20) ng/dl y 0.95(0.29) ng/dl respectivamente, y T3L 3.04(0.51) pg/ml y 2.85(0.77) pg/ml respectivamente (*Tabla 3*). No se encontraron diferencias significativas entre TSH, T4L y T3L de ambos grupos (p 0.82, p 0.34 y p 0.49, respectivamente).

Tabla 3. Medias de determinación de hormonas tiroideas posterior a tratamiento.

	1.6mcg/kg/d n:13	IMC-Edad n:11	p
TSH postratamiento (mUI/ml)	13.04 (25.94)	15.56 (27.40)	0.82
T4L postratamiento (ng/dl)	1.05 (0.20)	0.95 (0.29)	0.34
T3L postratamiento (pg/ml)	3.04 (0.51)	2.85 (0.77)	0.49

La diferencia de las mediciones bioquímicas basales y posterior al tratamiento en el análisis global de los pacientes mostro diferencias significativas con diferencia media en la comparación de TSH inicial vs postratamiento de 56.89(42.32) mU/ml con p 0.000; T4L inicial vs postratamiento de -0.71(0.34) ng/dl con p 0.000; y T3L inicial vs postratamiento de -1.02(0.87) pg/ml con p 0.000 (*Graficos 5, 6 y 7*).

La dosis promedio de levotiroxina en el grupo 1 fue de 110±26mcg/d y en el grupo 2 117±21mcg/d p 0.52.

En cuanto al grado de control, éste se alcanzó en 3 (23%) pacientes del grupo 1 y 0 del grupo 2, 3 (23%) del grupo 1 y 2 (18%) de grupo 2, presentaron sobredosificación con una p 0.19

Gráfico 5: Comparacion de medias de TSH inicial y TSH postratamiento por grupos

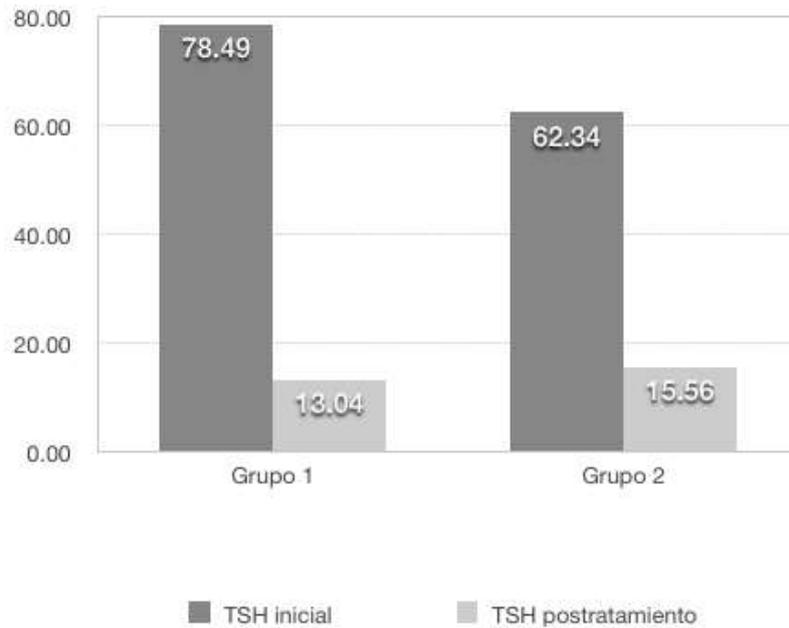


Gráfico 6: Comparacion de medias de T4L inicial y T4L postratamiento por grupos

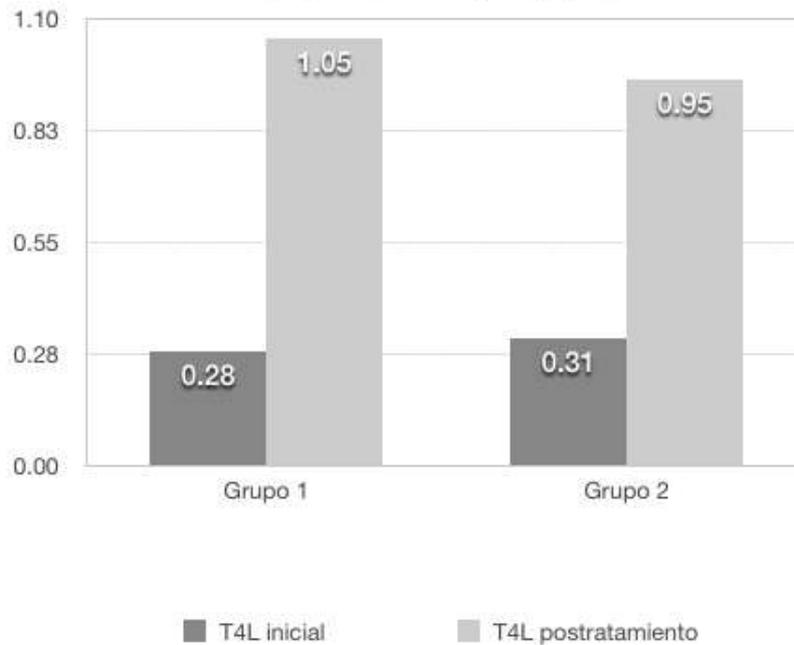
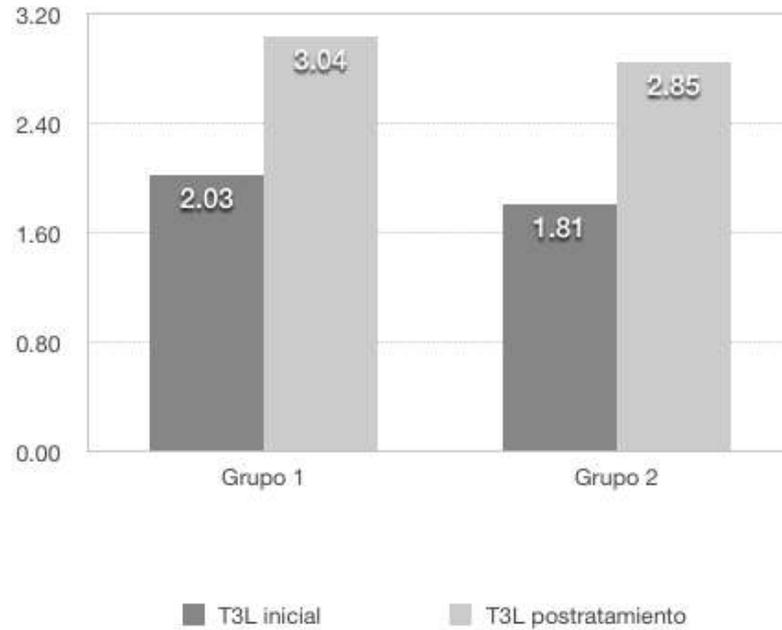
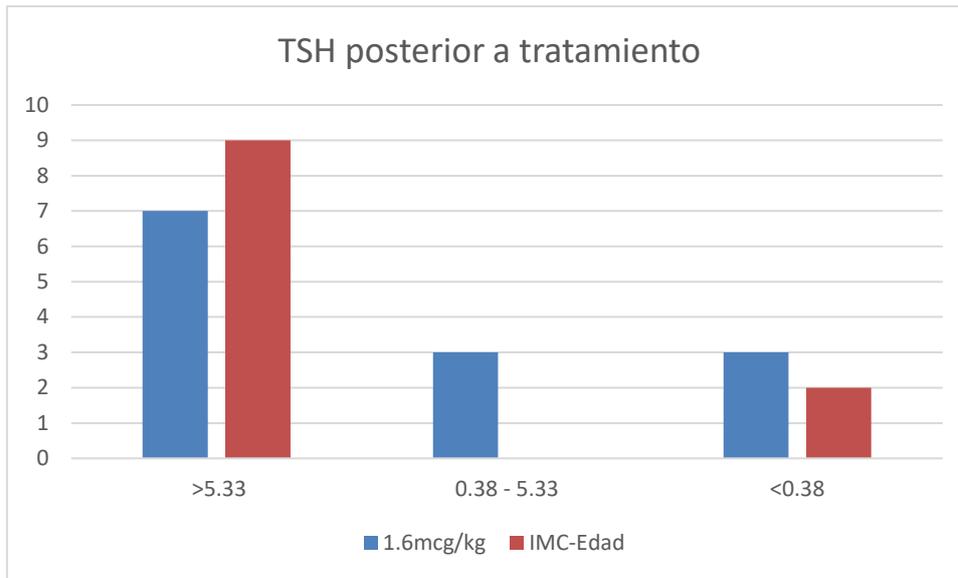


Gráfico 7: Comparacion de medias de T3L inicial y T3L postratamiento por grupos





8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que la población femenina tiene un mayor riesgo de presentar hipotiroidismo primario, como se ha descrito en estudios epidemiológicos previos, tanto de etiología autoinmune como posterior a la aplicación de yodo 131, el cual se asocio con el padecimiento previo de hipertiroidismo autoinmune en todos los casos encontrando una relación de 9 mujeres por cada hombre afectado. La etiología mas frecuente fue autoinmune, con una relación de 1.7 sujetos a 1 sujeto con hipotiroidismo posterior a administración de yodo 131.

En cuanto a la integración de los brazos de estudio, no se encontraron diferencias significativas respecto a las variables demográficas en ambos grupos lo cual indica que la aleatorización de los sujetos de estudios fue adecuada, sin que influyeran factores agregados a los resultados que obtuvimos..

Tras la aplicación de uno u otro método para el calculo inicial de la dosis de inicial de levotiroxina para el tratamiento de 24 sujetos, no se encontró que el genero, y la relación edad -IMC fueran factores que impactaran el calculo de la dosis inicial óptima de levotiroxina en comparación con el calculo basado únicamente el el peso corporal, a diferencia del estudio de Di Donna, et. al., en el cual la comparación entre la dosis inicial calculada a 1.6 mcg por kilogramo de peso y una normograma de dosificación establecido a base de IMC y edad una relación inversa entre la edad y el IMC para el calculo de la dosis optima de levotiroxina, y que en comparación con el calculo en base únicamente al peso corporal, hay una mejor predicción de dosis optima de 68% vs 41% de pacientes eutiroideos al primer control, respectivamente.

Esta discrepancia se puede deber a que la población de nuestro estudio tiene características étnicas y etiológicas diferentes a las de Di Donna et. al., sin embargo,

también es importante mencionar que la muestra alcanzada en nuestro estudio es pequeña (25 sujetos) y probablemente de aumentar dicha muestra se obtendrían resultados diferentes que podrían demostrar diferencia significativa entre ambos grupos de estudio.

En cuanto al análisis global de los pacientes se mostro que ambos métodos de tratamiento proporcionan cambios estadísticamente significativos en cuanto a los valores de TSH, T4L y T3L inicial vs. postratamiento con cambio significativo de las cifras hacia el control tiroideo lo cual también fue observado en Di Donna et. al.

9. CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias entre la aplicación de uno u otro método para el calculo de dosis inicial optima de levotiroxina en cuanto a la disminución de TSH, o aumento de T3L y T4L. Sin embargo se requiere de una muestra mayor para poder confirmar los resultados obtenidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jonklass J, Bianco C, Baur AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-1751.
2. Garber, J. R., Cobin, R. H., et. al. Clinical Practice Guidelines For Hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice* 2012;6:988-1028.
3. Biondi B, Wartofsky L. Treatment With Thyroid Hormone *Endocrine Reviews* 2014;35(3):433-512
4. Gordon MB., Gordon MS. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism. *Endocrine Practice* 1999;5:233-238.
5. Mistry D., Atkin S., et al. Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy. *Clinical Endocrinology* 2011;74:384-387.
6. Di Donna, V., Santoro, M. G., et. al. A New Strategy to Estimate Levothyroxine Requirement After Total Thyroidectomy for Benign Thyroid Disease. *Thyroid* 2014;24(12):1759-1764.
7. Santini F., Pinchera A., et. al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 (90), 124-127.

8. Ojomo K.A., Schneider D.F., et. al. Using of Body Mass Index to predict optimal dosing after thyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2013 (216), 454-460.
9. Cunningham J.J., Barzel. U.S. Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1984 (32), 204-207.
10. Centanni M., Gargano L., et. al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006 (354), 1787-1795.
11. Sukumar R., Agarwal A., et. al. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders. *World Journal of Surgery* 2010 (34), 527-553.

ANEXOS

Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Medida
Independientes			
Tratamiento con levotiroxina sódica	Dosis inicial de administración del medicamento levotiroxina sódica calculado para el grupo 1 = 1.6 por kg de peso real y para el grupo 2 = Según edad e IMC	Cuantitativa continua	mcg/día
Edad	Número de años del sujeto transcurridos desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Peso	Numero de kilogramos que pesa el sujeto, sin calzado y con ropa habitual	Cuantitativa continua	Kilogramos
IMC	Índice de masa corporal del sujeto calculada como peso en kilogramos dividido entre talla en metros al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Dependiente			
TSH inicial	Concentración sérica de hormona estimulante de tiroides del sujeto cuantificada por medio de ensayo de tercera generación con SF de 0.005 mUI/ml y CVIE de 10%	Cuantitativa continua	mUI/ml
T4L inicial	Concentración sérica de Tiroxina libre del sujeto cuantificada por medio de bioensayo QL competitivo de 2 pasos con CVIE de 5% y SF de 0.25 – 6.0ng/dl	Cuantitativa continua	ng/ml
T3L inicial	Concentración sérica de triyodotironina libre del sujeto cuantificada por medio de bioensayo QL competitivo de 2 pasos con CVIE de 5% y SF de 0.88 – 30pg/ml	Cuantitativa continua	pg/ml
TSH postratamiento	Concentración sérica de hormona estimulante de tiroides del sujeto cuantificada por medio de ensayo de tercera generación con SF de 0.005 mUI/ml y CVIE de 10% posterior a 4 semanas de tratamiento con levotiroxina.	Cuantitativa continua	mUI/ml
T4L postratamiento	Concentración sérica de tiroxina libre del sujeto cuantificada por medio de ensayo de tercera generación con SF de 0.005 mUI/ml y CVIE de 10% posterior a 4 semanas de tratamiento con levotiroxina.	Cuantitativa continua	ng/ml
T3L postratamiento	Concentración sérica de triyodotironina libre del sujeto cuantificada por medio de ensayo de tercera generación con SF de 0.005 mUI/ml y CVIE de 10% posterior a 4 semanas de tratamiento con levotiroxina.	Cuantitativa continua	pg/ml
Paciente con dosis óptima de LT4	Paciente con un valor de TSH dentro de rango normal para el ensayo utilizado en presencia de hormonas tiroideas normales	Cualitativa Dicotómica	Controlado No controlado

Tabla de aleatorización

Esquema 1.6mcg/kg	Esquema IMC + Edad
6	4
13	37
35	24
38	19
26	10
28	53
39	31
11	43
2	41
55	25
40	29
18	36
23	15
42	22
33	52
12	57
58	60
50	34
47	3
48	14
1	5
45	49
51	59
20	16
8	44
7	56
17	27
32	46
9	54
30	21

Hoja de recolección de datos.

Folio: _____

ECU: _____

Grupo (1) (2)

Fecha: _____

Nombre completo: _____ Genero: _____

Edad: _____

Etiología: _____

Exploración física:

Peso _____ Talla _____ IMC _____

Calculo de dosis inicial de levotiroxina 1.6xkg _____ IMC y Edad _____

Dosis inicial de _____

levotiroxina: _____ mcg/d

Apego: _____

Peso final: _____

	BMI		
	≤23	23–28	>28
Age			
≤40	1.8	1.7	1.6
>40–55	1.7	1.6	1.5
>55	1.6	1.5	1.4

BMI in kg/m²; age in years; LT4 dose in µg/kg/day.

Hormona	Pretratamiento	Postratamiento
TSH		
T3L		
T4L		

Ingresado a base de datos

CARTA DE RECIBIDO DE ENSEÑANZA

75 años SALUD SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

Ciudad de México, a 3 de Agosto de 2018.

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo
Director de Educación y
Capacitación en Salud
Presente

At'n
Dra. Ma. del Carmen Cedillo Pérez
Jefa del Departamento de Posgrado

Asunto: Carta de No Adeudo

Me permito informarle que la *Dra. Madeleine Josefina Cornish Piña*, finalizó en forma satisfactoria el Curso de Posgrado de Endocrinología, en el Servicio de Endocrinología de esta institución, del 1º. de Marzo de 2017 al 28 de Febrero de 2019.

Asimismo le informo que no presenta Adeudo Inventariable en el Servicio de Endocrinología ni en la Bibliothemeroteca.

Lo anterior lo hacemos de su conocimiento para los trámites administrativos a que haya lugar.

Sin más por el momento, quedo de usted.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente

Dr. Valentín Sánchez Pedraza
Profesor Titular del Curso de Posgrado
de Endocrinología, UNAM
Jefe Interino del Servicio de Endocrinología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Hospital General de México, O.D.

Sello Bibliothemeroteca

03 AGO 2018

Posgrado Antonia 03/08/18

ENDOCRINOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, D.F. 06720

T +52 (55) 5004 3851
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1354