



Artículo original

Manejo del hipotiroidismo congénito con dosis diarias no equitativas de levotiroxina

Alicia Rojas Zacarías,* Eulalia Garrido Magaña,* Elisa Nishimura Meguro*

Resumen

Antecedentes: El tratamiento del hipotiroidismo congénito consiste en la administración de dosis diarias de levotiroxina (L-T₄), con objeto de lograr objetivos clínicos y bioquímicos ya establecidos. A nivel institucional únicamente contamos con LT4 en tabletas de 100 µg, lo que permite cambios en fracciones correspondientes a 25 µg. Por lo anterior, es una práctica común indicar dosis diarias diferentes, pero cuyo aporte semanal proporcione un promedio diario según lo indicado (Dosis Diaria No Equitativa, DDNE), en caso de no lograr los objetivos con el esquema habitual de proporcionar la misma dosis diaria (Dosis Diaria Equitativa, DDE). **Objetivo:** Determinar la efectividad de la administración de LT4 en DDNE en niños con hipotiroidismo congénito. **Material y métodos:** Se incluyeron 36 casos con HC entre 1 y 5 años de edad detectados con el tamiz neonatal. Todos ellos fueron tratados con DDE al diagnóstico y en caso necesario reasignados a un esquema de DDNE de acuerdo a los niveles hormonales en respuesta al ajuste de dosis, con lo cual se contó con 18 pacientes en cada grupo. **Resultados:** No hubo diferencias en la edad, talla, peso/talla y la severidad del hipotiroidismo al diagnóstico entre los grupos estudiados. Comparado con el tratamiento habitual con DDE, el grupo con esquema de DDNE presentó mayor frecuencia de casos de normotiroxinemia (T4 libre y total en la mitad superior de las concentraciones normales, 94.4% vs 78.8%), menor frecuencia de TSH elevada pero < 10 mUI/mL como evento aislado en los 6 meses previos (27.8% vs 33.3%) y menos casos de sustitución inadecuada (5.6% vs 22.2%), pero sin documentarse diferencia significativa. **Conclusión:** En el grupo estudiado con HC el esquema de DDNE fue efectivo en el logro de objetivos bioquímicos de tratamiento en pacientes en los que el esquema de DDE fue inefectivo. Aun así, es necesario contar con presentaciones más bajas que permitan la dosificación diaria en forma más precisa y con menor posibilidad de error.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito, levotiroxina, tratamiento.

Abstract

Antecedents: The treatment of congenital hypothyroidism (CH) is daily administration of levothyroxine (L-T₄) according to clinical and biochemical goals. The preparation available at our institution is limited to 100 µg tablets of levothyroxine and allows changes in fractions of 25 µg. In case of not achieving the treatment goals with levothyroxine distributed in Daily Equitable Dosage (DED), it is common practice to prescribe different daily doses, Daily Non Equitable Doses (DNED), with weekly dosage providing an appropriate average/day dosage. **Objective:** To investigate the efficacy of these two treatment plans in children with CH diagnosed after neonatal screening. **Design and setting:** 36 cases between 1-5 years old with CH were included. All of them were initially treated with DED and reassigned to DNED according to free T4, total T4 and TSH levels. **Results:** No difference was found in age, height, weight/height and severity of the hypothyroidism at diagnosis between patients treated with DED (18 cases) or DNED (18 cases). DNED-treated children had higher frequency of normothyroxinemia (free and total T4 levels in the upper half of the normal range, 94.4% vs 77.8%), lower frequency of TSH levels 4-10 mUI/mL as an isolated finding in the prior 6 months (27.8% vs 33.3%) and lower inadequate substitution (5.6% vs 22.2%), but this lacked statistical significance. **Conclusions:** The data of our study provide evidence that Daily Non Equitable Dose was effective in patients with CH whom the Daily Equitable Dose didn't result in biochemical goals. Even so, lower milligram tabs allows more precise dosaging and better compliance and minimizes the possibility of mistake.

Key words: Congenital hypothyroidism, levothyroxine, treatment.

* Hospital de Pediatría, Centro Médico SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de retraso mental prevenible y en México se reporta una incidencia de 1:2,729 recién nacidos vivos.¹ Más del 90% de los casos de HC son de origen primario^{2,3} y su tratamiento consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas con ajuste de la dosis de acuerdo a la edad y las condiciones clínicas y bioquímicas del paciente. Debido a que en 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 y/o reposicionamiento del tirostato, la recomendación es mantener los niveles séricos de T4 y T4L en la mitad superior de los valores normales, con concentraciones de TSH debajo de 20 mUI/mL en los primeros 3 meses y debajo de 10 mUI/mL en el resto de la lactancia.⁴

Actualmente existen preparados comerciales en comprimidos desde 25 µg hasta 300 µg. No existen preparaciones en solución pediátrica comercializadas debido a la dificultad en la solubilidad del medicamento así como menor estabilidad con respecto a las formas sólidas.⁵ La administración de una misma dosis diaria de LT4 es el estándar de oro en el tratamiento para el hipotiroidismo. A nivel institucional⁶ sólo disponemos de LT4 en tabletas de 100 µg, por lo que los ajustes se realizan en fracciones correspondientes a 25 µg (lo que en niños pequeños, puede significar el 50% de la dosis) o con la tritución o disolución cotidiana de la tableta para administrar la cantidad proporcional requerida, que lleva a mayor posibilidad de error y desperdicio del medicamento. Por lo anterior, en caso de no lograr los objetivos bioquímicos con la administración de la misma dosis diaria, se indica 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. El objetivo del estudio fue determinar la efectividad en el logro de objetivos bioquímicos de la sustitución con LT4 en forma de dosis diaria equitativas vs dosis diaria no equitativa en un grupo de pacientes con HC.

Material y métodos

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS durante el 2º semestre del 2008, en donde una vez establecido el diagnóstico de HC, la práctica habitual es indicar LT4 en forma de dosis diarias equitativas con ajuste de la dosis de acuerdo al perfil bioquímico. En caso de que ajustes de 25 µg con la presentación en tabletas de 100 µg no permita el logro de objetivos bioquímicos, el paciente es asignado a un esquema de Dosis Diaria No Equitativa en el cual la dosis/día en múltiplos de 25 µg puede diferir de un día a otro, pero cuyo aporte semanal proporcione un promedio diario según lo indicado. Se trató de una muestra no probabilística que incluyó a todos los pacientes con HC, entre 1 y 5 años de edad, sin modificaciones en el esquema de sustitución en los últimos dos meses, excluyendo a aquellos casos con diagnóstico de HC subclínico o probablemente transitorio, con expediente incompleto, sin determinaciones previas de perfil tiroideo del último año o con sospecha de pobre adherencia. 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 y la severidad del hipotiroidismo en base al perfil tiroideo al diagnóstico. Se realizó exploración física del paciente e interrogatorio a los padres sobre datos clínicos de hipertiroidismo o hipotiroidismo en los diferentes días de administración del medicamento. 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. 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 de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados

De los 36 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, 26 eran del sexo femenino y 10 del sexo masculino,

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

Edad	Dosis diaria (µg)	Dosis/kg (µg)
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

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, este 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 (*Cuadro II*).

De acuerdo a la definición operacional utilizada, los criterios de sustitución adecuada con niveles de T4 libre y total en la mitad superior de lo normal y menos de dos determinaciones/año de TSH entre 4 y 10 mUI/mL, se presentaron en la mayoría de los casos en ambos grupos, sobre todo en el grupo tratado con DDNE, pero sin demostrarse diferencia significativa (*Cuadro III* y *Figura 1*), con mediana de T4L 1.7 vs 1.9 ng/dL, T4T 10.6 vs 11.4 µg/dL y TSH 2.5 vs 1.9 mUI/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 hipotiroidismo subclínico en el grupo con DDE (33.3 vs 27.8%) aunque no se demostró diferencia significativa.

Discusión

En caso de hipotiroidismo congénito, la sustitución adecuada de hormonas tiroideas es de gran importancia por el papel que juegan éstas en el crecimiento y desarrollo, especialmente en la diferenciación del sistema nervioso central. Además del inicio temprano del tratamiento, existen

diferentes factores que contribuyen a minimizar el daño cerebral,⁷ como el grado de hipotiroidismo *in útero*, las concentraciones de tiroxina al diagnóstico, la dosis inicial utilizada de levotiroxina y las concentraciones normales de T4L durante los primeros años de vida.

Ya que se intenta que el esquema de tratamiento sea lo menos complicado, se prefiere iniciar en todos los casos con la misma dosis diariamente partiendo de una dosis teórica administrada por kg/peso, ya que el no tener que hacer maniobras de dilución o fraccionamiento de dosis facilita la adherencia.

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 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,⁸ 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 cotidiana. No se cuenta 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.⁹

En ambos grupos estudiados, se documentó un crecimiento y desarrollo neurológico adecuado por exploración

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

	n	Edad meses X̄	Peso kg mdn (mín-máx) (z)	Talla cm mdn (mín-máx) (z)	Peso/Talla mdn (mín-máx) (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 o U de Mann-Whitney. HC leve: TSH 10-19.9 mUI/mL, moderado: TSH 20-49 mUI/mL y severo: TSH > 50 mUI/mL

física e 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.

En la mayoría de los casos, la indicación sobre cambio de esquema de tratamiento de DDE a DDNE fue hiper o hipotiroxinemia, en respuesta al ajuste de dosis utilizando tabletas de 100 μ g. Una debilidad del estudio es el número de pacientes incluidos, que puede haber impedido evidenciar diferencias 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. Considerando que los sujetos en quienes se indicó el esquema de DDNE son aquéllos en los cuales la implementación inicial de DDE no logró los objetivos bioquímicos y al hecho de que la frecuencia de perfiles compatibles con sustitución adecuada es mayor –aunque no significativa– en el grupo con DDNE, este último esquema podría ser superior que el de DDE a partir de tabletas de 100 μ g en niños con HC menores de 5 años de edad.

En la 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 hipoconversión de la tiroxina a triyodotironina relacionada con las diferentes dosis. 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, como parece ser la tendencia en el grupo tratado con este esquema. Por otro lado, aunque no contamos con un grupo tratado con dosis diarias equitativas a partir de tabletas con menor cantidad, que permiten hacer ajustes de dosis desde 7.5 μ g, es de esperarse que con 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.

Con respecto a la dosis teórica administrada (μ g/kg/d), se encontró que en 30% de los casos (7 casos en el grupo

Cuadro III. Grado de sustitución de acuerdo al esquema de sustitución.

		Dosis diaria equitativa n = 18				Dosis diaria no equitativa n = 18			
		n	T4 Total	T4 libre	TSH	n	T4 Total	T4 libre	TSH
		(%)	μ g/dL mdn (mín-máx)	ng/dL mdn (mín-máx)	mUI/mL mdn (mín-máx)	(%)	μ g/dL mdn (mín-máx)	ng/dL mdn (mín-máx)	mUI/mL mdn (mín-máx)
Sustitución inadecuada*	T4L, T4T, 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)
	T4L, T4T N, TSH	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)
	4-10 mUI/mL < 2/año								
	Total	14 (77.7)				17 (84.5)			
Sustitución adecuada*		4 (22.2)	13.45 (9.5-15)	2.3 (1.2-3.1)	0.05 (.02-14)	1 (5.6)	8.7	1.0	9.3

*p NS para valores absolutos (U Mann-Whitney) o proporciones (chi cuadrada).

Sustitución adecuada: T4L y T4 total en la mitad superior de normal y TSH por debajo de 4 mUI/mL o entre 4 y 10 mUI/mL en menos de dos ocasiones en el año previo. Sustitución inadecuada cuando no se encuentren en los parámetros de sustitución adecuada.

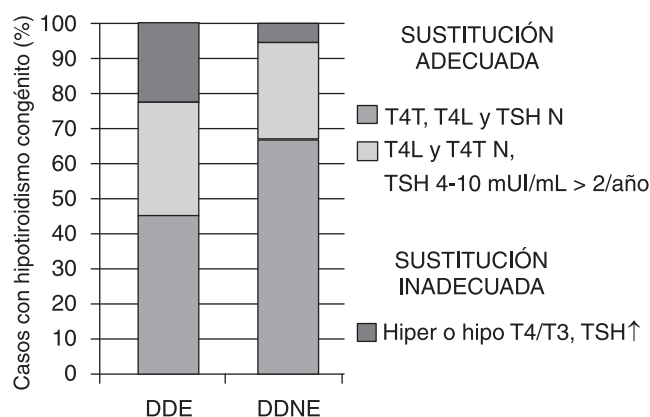


Figura 1. Sustitución bioquímica en pacientes con hipotiroidismo congénito de acuerdo al esquema de tratamiento.

con DDE y 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, ni diferencias en la distribución de los diferentes grados de HC en los grupos estudiados.

En conclusión, en los pacientes con hipotiroidismo congénito menores de 5 años de edad, la administración de dosis diarias no equitativas de levotiroxina permitió el logro de objetivos bioquímicos en quienes el esquema inicial de Dosis Diaria Equitativa a partir de tabletas de 100 μ g no fue efectivo. Aun 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 de la misma dosis diaria, en forma más precisa y sin necesidad de realizar diluciones.

Bibliografía

1. *Boletín Semanal de Vigilancia Epidemiológica*. Instituto Mexicano del Seguro Social 2007.
2. Connolly 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.
3. Grant DB. Management of hypothyroidism. *Current Paediatrics* 1997; 7: 92-97.
4. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 523-529.
5. Ruiz MA, Morales ME, Atienza M. Estabilidad de levotiroxina en fórmula magistral de uso en pediatría. *Rev OFIL* 2005; 15: 47-54.
6. *Instituto Mexicano del Seguro Social*. Cuadro Básico Institucional de Medicamentos 2007.
7. 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; 12: 45-52.
8. Grebe S, Cooke R, Ford H et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 870-875.
9. Scott A, Rivkees MD, Dana S. Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 125: 147-149.

Correspondencia:

Dra. Elisa Nishimura Meguro
Hospital de Pediatría, CM SXXI
Av. Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores
México 06720, D.F.
Teléfono 56276900-22292
elisa.nishimura@imss.gob.mx