

**SOBRE O SUBSTITUCIÓN CON HORMONA TIROIDEA EN PACIENTES
NO TIROIDECTOMIZADOS. ¿PROBLEMA IATROGÉNICO
O DE SELECCIÓN DEL OBJETIVO TERAPÉUTICO?**

Lussana MS, Bergoglio LM

Laboratorio de Endocrinología. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de C. Médicas

Universidad Nacional de Córdoba

Santa Rosa 1564 B° Alberdi. Córdoba – Argentina

RESUMEN

Introducción: En pacientes bajo tratamiento con Levotiroxina (LT4), la tirotrofina (TSH) es un marcador efectivo de adecuación de dosis, aunque la frecuencia de reemplazo subóptimo es variable en la literatura y puede obedecer a distintos factores.

Objetivo: Establecer el impacto de usar diferentes objetivos terapéuticos sobre la prevalencia de reemplazo inadecuado.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 514 pacientes tratados por hipotiroidismo clínico y subclínico. Se categorizaron en normo, sobre y subsustituídos según TSH estuviera dentro, por debajo del límite inferior, y por encima del límite superior respectivamente, de los objetivos terapéuticos: a) Rango poblacional de referencia del fabricante b) Rango empírico eutiroideo c) Rango acotado por edades.

Resultados: La prevalencia de normosustitución se relacionó de manera directa con el objetivo terapéutico elegido: A rango de TSH más acotado, menor adecuación y mayor prevalencia de sobresustitución. La tiroxina libre (T4L) no fue significativamente diferente entre los grupos adecuadamente sustituidos o no.

Conclusión: La mayor prevalencia de sobresustitución en la titulación con TSH acotada por edades ameritaría evaluar los factores de riesgo específicos que conlleva en estudios clínicos prospectivos, y permitiría detectar condiciones subclínicas para dar soporte a la decisión de tratamiento. T4L en cambio no constituiría un marcador que reasegure sustitución adecuada en estado tiroideo estable.

Palabras clave: hipotiroidismo - levotiroxina - normoreemplazo - iatrogenia

INTRODUCCIÓN

La disfunción tiroidea es una de las enfermedades crónicas más comunes, con una prevalencia de hipotiroidismo primario que en algunas áreas alcanza al 4% de la población (1,2,3).

Para el tratamiento del hipotiroidismo, el reemplazo con Levotiroxina (LT4) representó, desde su inicio en 1890, uno de los mayores éxitos en medicina (4), y en la actualidad es el tratamiento de elección (5).

En la mayoría de las condiciones clínicas, la concentración de tirotrófina (TSH) sérica es un reflejo del efecto de las hormonas tiroideas sobre la glándula hipofisaria, y en el tratamiento con LT4 resulta un marcador efectivo de la dosis correcta de reemplazo durante el proceso de “titulación de dosis” (obtención de la dosis adecuada) (6), si bien en los años 70’ aparecieron reportes que describen cierto grado de insatisfacción con el uso del nivel de TSH como guía para la adecuación del tratamiento (4).

Sin embargo, si se acepta que en la actualidad continúa siendo el parámetro más utilizado para la titulación de la dosis correcta, el rango objetivo terapéutico (rango del marcador de titulación en el cual se puede considerar que se ha alcanzado la dosis adecuada) es aún discutido. La dosis de LT4 a administrar es calculada habitualmente de acuerdo al peso corporal del paciente y varía entre 1,6 µg/Kg/día y 2,1 µg/Kg/día (6,7). En los adultos mayores, la producción, secreción y degradación de la hormona tiroidea (HT) disminuye, por lo cual esta población tiene un menor requerimiento de LT4 que los pacientes jóvenes (7,8). Por esta razón, cuando se realiza el ajuste de dosis por peso, se observa una alta prevalencia de tests de función tiroidea que reflejan que no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, particularmente en pacientes añosos, con bajo peso o diabetes (9).

Para algunos autores, la dosis que refleja esa adecuación, es obtener una concentración de TSH dentro del rango de referencia poblacional indicado por el fabricante del método comercial utilizado, cuyos límites (especialmente el superior) han sido objeto de extensa controversia en la literatura mundial (5,10,11). Quienes sostienen que éste parámetro, no es un buen marcador de reemplazo correcto, sugieren que se debería llevar al paciente a un estado de eutiroidismo clínico, manteniendo la Triyodotironina (T3) dentro de su rango de referencia (4). Una tercera y más reciente aproximación consiste en efectuar la titulación de acuerdo al rango de TSH ajustado por edades, para evitar fundamentalmente el sobreemplazo y el riesgo concomitante en pacientes añosos (12,13).

Con respecto a la T4L, es conocido que sólo es un buen marcador del estado tiroideo durante las primeras semanas de reemplazo, cuando éste es inestable y la TSH aún no se ha reequilibrado a su nuevo “set point” o punto de ajuste con tiroxina (T4) (14).

Podría afirmarse que el reemplazo inadecuado es una característica muy común observada en la práctica clínica (15), reportándose en la literatura que sólo el 40 al 60 % de los pacientes sustituidos alcanzan valores de TSH dentro del rango eutiroides (1,9,15).

Teniendo en cuenta que tanto una sub como una sobresustitución podrían tener efectos adversos sobre el peso corporal, perfil lipídico, presión sanguínea, función cardiovascular y metabolismo óseo (1,15), es importante definir los factores que conducen en la práctica clínica a un objetivo terapéutico no óptimo, algunos de los cuales, como la falta de espera en el reequilibrio del eje hipofiso tiroideo, pueden considerarse iatrogénicos.

Esto resulta así, porque aunque controvertido, hay estudios que indican que los individuos con TSH suprimida (por definición por debajo de la sensibilidad funcional

del método) (16) tienen riesgo aumentado de fibrilación auricular, posiblemente fractura, y mortalidad (17,18,19,20).

Los factores que pueden influir en un reemplazo no óptimo podrían agruparse en:

- Causas inherentes al paciente: pobre adherencia al tratamiento, capacidad de absorción disminuida de LT4, momento del día en que se ingiere la LT4 (6,7).
- Causas iatrogénicas: error en el cálculo de la dosis según peso corporal y condición clínica o subclínica del paciente, drogas administradas concomitantemente que interfieran con la absorción de la LT4 (6,7), y lo más habitual, falta de espera en el tiempo para la determinación de TSH, tanto desde el inicio del tratamiento o desde el cambio de dosis o de marca comercial.

En el presente trabajo, se suma a las causas de sustitución inadecuada descritas, la falta de homogeneización en los objetivos terapéuticos para titulación de dosis usando la concentración de TSH, que no tienen en cuenta la edad del paciente.

El objetivo es por lo tanto establecer el impacto del uso de diferentes rangos terapéuticos, sobre la prevalencia reportada de sobre y subsustitución en la población estudiada.

MÉTODOS

Población

De un total de 616 pacientes que concurrieron, en forma consecutiva, a nuestro laboratorio entre abril de 2009 hasta marzo de 2010, se seleccionaron 514 de edades entre 15 y 90 años con diagnóstico de hipotiroidismo primario clínico y subclínico, bajo reemplazo con LT4.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Tiempo desde la dosis inicial \geq a 3 meses, o \geq a 2 meses luego de un cambio de dosis o de marca comercial.
2. Ingesta en ayunas.
3. Ausencia de interferentes conocidos de absorción.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes tiroidectomizados (total o parcialmente).
2. Pacientes con bocio nodular, cáncer de tiroides y embarazadas.

Ensayos

Todas las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Endocrinología (RIA) del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba. En cada muestra se determinó TSH y T4L utilizando un ensayo quimioluminiscente (IMMULITE 1000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.), con una sensibilidad analítica de 0,004 mU/L, y funcional, obtenida en nuestro laboratorio, de 0,015 mU/L para TSH y una sensibilidad analítica de 0,30 ng/dl para T4L.

Categorización de pacientes

Se clasificaron en normo, sobre y subsustituídos según que el valor de TSH se encontrara dentro, por debajo del límite inferior, o por encima del límite superior respectivamente, de los siguientes objetivos terapéuticos:

- a) Rango de referencia poblacional del fabricante (0,4-4,0 mU/L)
- b) Rango empírico eutiroides (0,3-3,0 mU/L) (21)
- c) Rango poblacional acotado por edades: < 60 años (1,0-2,5 mU/L); 60-75 años (3,0-4,0 mU/L); > 75 años (4,0-6,0 mU/L) (13)

El rango de referencia del fabricante para T4L es de: 0,89 – 1,76 ng/dl.

Análisis estadístico

Se realizó la estadística descriptiva de las prevalencias según los criterios para establecer los distintos objetivos terapéuticos, y el análisis de la varianza (ANOVA) para definir significación entre las medias de T4L en pacientes normo, sobre y subsustituidos.

RESULTADOS

De los 514 individuos incluidos en el estudio, sustituidos con LT4 por hipotiroidismo primario clínico y subclínico, el 16,7 % tuvo una TSH baja (sobresustituidos), el 19,5 % una TSH alta (subsustituidos), y el 63,8 % estuvo en el rango eutiroideo (normosustituidos) cuando se consideró como rango de TSH para un reemplazo adecuado el valor de referencia del fabricante del método utilizado para las determinaciones. Sin embargo, la prevalencia de normosustitución disminuyó, -con el consiguiente aumento de sobre y subsustitución- cuando se utilizó como objetivo terapéutico el rango de referencia de TSH acotado por edades. En cuanto a las concentraciones de T4L, si bien sólo se efectuó el análisis de la varianza para las medias intercategorías en el grupo de menores de 60 años (por contener el número suficiente de pacientes), y que resultó no significativo, los valores de las medias en los demás grupos y categorías estuvieron dentro del rango de referencia poblacional. (Tabla 1).

Tabla 1. Medias (rangos) de TSH y Medias \pm Desvío estándar (DE) de T4L en la población estudiada, según categorización descripta.

Punto final de titulación con TSH	Normosustituidos Prevalencia % (IC al 95%) TSH Media (rango) mU/L T4L Media \pm DE ng/dl	Sobresustituidos Prevalencia % (IC al 95%) TSH Media (rango) mU/L T4L Media \pm DE ng/dl	Subsustituidos Prevalencia % (IC al 95%) TSH Media (rango) mU/L T4L Media \pm DE ng/dl
RR del fabricante 0,4 - 4,0 mU/L n= 514	63,8 % (59,5 - 67,8) 1,7 (0,4 - 4,0) 1,24 \pm 0,25	19,5 % (16,3 - 23,1) 0,13 (0,01 - 0,39) 1,40 \pm 0,53	16,7 % (13,7 - 20,2) 13,2 (4,1 - 75) 1,10 \pm 0,30
RR empírico eutiroides 0,3 - 3,0 mU/L n= 514	58,2 % (53,9 - 62,4) 1,4 (0,3 - 3,0) 1,25 \pm 0,25	16,9 % (13,9 - 20,4) 0,10 (0,01 - 0,29) 1,41 \pm 0,56	24,9 % (21,3 - 28,8) 10,0 (3,1 - 75) 1,14 \pm 0,28
RR < 60 años 1,0 - 2,5 mU/L n= 457	33,9 % (29,7 - 38,3) 1,7 (1,0 - 2,5) 1,24* \pm 0,25	36,4 % (32,1 - 40,9) 0,39 (0,01 - 0,94) 1,33* \pm 0,44	29,7 % (25,7 - 34,0) 8,7 (2,6 - 75) 1,13* \pm 0,27
RR 60 - 75 años 3,0 - 4,0 mU/L n= 52	0,0 % (0 - 6,9)	75 % (61,8 - 84,8) 0,95 (0,01 - 2,9) 1,33 \pm 0,28	25 % (15,2 - 38,2) 10,7 (4,4 - 26) 1,05 \pm 0,15
RR > 75 años 4,0 - 6,0 mU/L n= 5	20 % (1,0 - 62,4) 4,5 0,94	40 % (11,8 - 76,9) 0,39 (0,01 - 0,77) 1,35 \pm 0,21	40 % (11,8 - 76,9) 12,9 (7,8 - 18) 1,12 \pm 0,39

*ANOVA= ns RR: rango de referencia; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

La mayoría de los autores utilizan como objetivo terapéutico el rango de referencia del fabricante (1,9,15). Biondi, en cambio, recomienda utilizar el objetivo terapéutico acotado por edades (13).

Las prevalencias de reemplazo adecuado, obtenidas utilizando tanto el rango de referencia poblacional del fabricante, como el empírico establecido por la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), fueron similares a las encontradas en la literatura: 63,8% y 58,2% respectivamente (1,9,15).

En tanto la prevalencia de adecuación al utilizar el objetivo acotado por edades, alcanzó sólo a aproximadamente a un tercio (33,9%) de la población menor a 60 años, y a un porcentaje aún menor en el caso de pacientes mayores, sin significancia estadística en estos últimos, debido al escaso número de pacientes mayores de 60 años que pudieron ser incluidos en el estudio. Esto implica que, descartando los posibles factores iatrogénicos considerados, la prevalencia de normosustitución se relacionó de manera directa con el rigor para elegir el rango objetivo terapéutico: cuanto más acotado o específico, menor prevalencia de adecuación.

El estudio de Flynn y col., demuestra que los pacientes con TSH elevada (> 4 mUI/L) o suprimida ($< 0,03$ mUI/L) tenían un riesgo aumentado de disrritmias, fracturas y enfermedad cardiovascular, mientras que los pacientes con TSH baja (por definición entre la sensibilidad funcional del método y el límite inferior del rango de referencia) ($0,04 - 0,4$ mUI/L) no lo presentaban (1).

En nuestra población, la prevalencia de reemplazo inadecuado fue mayor para la sobresustitución que para la sustitución insuficiente (36,4% vs 29,7% y 75% vs 25% para los pacientes menores de 60 años y entre 60-75 años, respectivamente). En los

pacientes mayores de 60 años, por lo tanto, sería pertinente evaluar los factores clínicos de riesgo en debate tanto de la sobre como de la subsustitución.

Una explicación de este hallazgo, además de la no utilización de rutina del rango por edades para la titulación, sería que los adultos mayores requieren aproximadamente un 25% menos de dosis de LT4 que los jóvenes, debido a una disminución en la secreción de HT, y a un aumento en la vida media de T4, a medida que avanza la edad (6,7 días para jóvenes vs 9 días para mayores de 65 años). Por lo cual el tratamiento en individuos añosos debería iniciarse con dosis más bajas que las calculadas a partir del peso corporal, y además en tratamientos más largos podrían requerirse más titulaciones entre dosis (9).

Según el Consenso de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) 2009 sobre disfunción tiroidea subclínica, el monitoreo de los valores de TSH, cuando el paciente se encuentra sustituido con LT4, se debería realizar a no menos de 3 meses desde el inicio del tratamiento (lo que asegura un tiempo suficiente de estabilización del eje, habida cuenta que durante el primer mes, las dosis se van incrementando paulatinamente), y a no menos de 2 meses de haber realizado un cambio de dosis o de marca comercial (16). En la opinión de los autores basada en la experiencia diaria en el laboratorio, este factor podría ser el de mayor peso en la práctica clínica para explicar la sustitución subóptima.

Jonklaas y col., demostraron que en pacientes tiroidectomizados (por enfermedad benigna o maligna), luego de la etapa de estabilización del reemplazo con LT4, es probable encontrar una T4L alta para que la T3 retorne a su punto normal de ajuste (“set point”) con una TSH también normal. La explicación podría ser que cuando un paciente hipotiroideo tiene poca o nula función tiroidea intrínseca, se pierde la contribución de T3 endógena, la mayor parte de la T3 circulante proviene de la conversión periférica

desde los tejidos, y la actividad 5'-deyodinasas para tal conversión se encuentra estrechamente regulada para mantener una T3 normal, frente a fluctuaciones en T4, lo que generaría la necesidad de un valor más alto de T4 para normalizar TSH y T3 (22).

En el mismo sentido, nuestros resultados de T4L obtenidos luego de la estabilización del eje, confirman que la T4L no constituye un marcador "per se" que reasegure sustitución adecuada, ya que no se hallaron diferencias significativas entre los valores de T4L de los pacientes normo, sobre o subsustituidos que en todos los grupos estuvieron dentro del rango normal.

De hecho, es bien conocido que en los pacientes con hipotiroidismo primario tratados con LT4, los niveles de T4L (excepto para la etapa temprana, cuando aún no se ha alcanzado el equilibrio del eje hipofiso-tiroideo) no pueden utilizarse para el seguimiento (14).

CONCLUSIÓN

La titulación con TSH utilizando objetivos terapéuticos acotados por edad, y respetando rigurosamente los tiempos de reequilibrio del eje hipotálamo hipofiso tiroideo, permitiría detectar condiciones constituidas en subclínicas a partir del uso de los mismos, que podrían sumar valor de decisión a la necesidad ya sea de modificar la dosis o suspender el tratamiento, como así también evitar efectos iatrogénicos especialmente en individuos añosos. Se imponen estudios clínicos prospectivos que puedan avalar de manera directa la propuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Flynn R, Bonellie S, Jung R, MacDonald T, Morris A, Leese G. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186-93.
- 2- Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 311-6.
- 3- Laurberg P. Global or Gaelic epidemic of hypothyroidism? *Lancet* 2005; 365: 738-40.
- 4- O'Reilly D. Thyroid hormone replacement: an iatrogenic problem. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 991-4.
- 5- Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008; 337: 284-9.
- 6- Morris J. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 671-3.
- 7- Jonklaas J. Gender and Age differences in Levothyroxine dose requirement. *Endocrine Practice* 2009; 15: 1-23.
- 8- Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon RA, Lipscombe LL. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d2238.
- 9- Somwaru L, Arnold A, Joshi N, Fried L, Cappola A. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-

- replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1342-5.
- 10- Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-69.
 - 11- Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation 2006 UK guidelines for the use of thyroid function tests. http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf (last viewed 20 July 2009).
 - 12- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76-131.
 - 13- Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 343-5.
 - 14- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, Livolsi VA, Nicolli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stocklight JR. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 21-45 (Versión en español: Bergoglio LM, Mestman JH. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2005; 42: 20-46.
 - 15- Okosieme O, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM* 2011; 104: 395-401.

- 16- Fadel A, Gauna A, Rezzónico J, Silva Croome MC. Tercer Consenso Argentino sobre patologías Endocrinológicas FASEN. Rev Arg Endocrinol Metab 2009; 46: 32-6.
- 17- Gammage MD, Parle JV, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FD, Wilson S, Sheppard MC, Franklyn JA. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. Arch Intern Med 2007; 167: 928-34.
- 18- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006; 295: 1033-41.
- 19- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med 2008; 148: 832-45.
- 20- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134: 561-8.
- 21- Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 2002; 8: 457-69.
- 22- Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008; 299: 769-77.

