

# EOP: ¿es adecuado iniciar la sustitución con levotiroxina de manera gradual en pacientes mayores?

Kopitowski K. Eop. ¿es adecuado iniciar la sustitución con levotiroxina de manera gradual en pacientes mayores. Evid. práct. ambul. 2005;8:157-158.

## Escenario clínico

Un paciente de 70 años con múltiples factores de riesgo coronarios recibe el diagnóstico de hipotiroidismo. Las recomendaciones habituales sugieren comenzar a sustitución hormonal en este grupo de pacientes con bajas dosis de levotiroxina y aumentarla muy gradualmente.

Un experto en tiroides le sugiere que esta premisa se encuentra en revisión y, dado que el paciente tiene un hipotiroidismo profundo (T4 indosable, TSH mayor de 40 UI/ml) la sustitución puede realizarse "más rápidamente".

## Pregunta que generó el caso

En pacientes mayores con riesgo vascular e hipotiroidismo (población), ¿la sustitución con levotiroxina a dosis plenas (intervención) vs la sustitución gradual (comparador) aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares?

## El problema

El hipotiroidismo es un estado de hipofunción tiroidea que puede deberse a distintas causas.

Su prevalencia es del 2% en mujeres adultas y 0,1-0,2% en hombres adultos. El hipotiroidismo congénito afecta a 1 de cada 4000 recién nacidos. Se puede producir por una alteración a cualquier nivel del Eje Hipotálamo- Hipofisario- Tiroideo.

El hipotiroidismo primario es la causa más frecuente de hipotiroidismo. Afecta al 1-3 % de la población general. Representa el 95% de todos los casos de hipotiroidismo. Se debe a una afectación primaria de la glándula tiroidea.

La tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas sin déficit de yodo. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo en niños. Es más frecuente en mujeres de edad media (40-60 años). El 80% presentan anticuerpos positivos antitiroglobulina y antiperoxidasa. Se asocia a otras patologías autoinmunes<sup>1</sup>.

La determinación diagnóstica más útil es la concentración sérica de TSH, que se encuentra elevada de forma invariable en todas las formas de hipotiroidismo primario.

En la mayoría de los pacientes es una situación permanente y precisa tratamiento de por vida. El tratamiento de elección es la Levotiroxina. La dosis de Tiroxina apropiada es la que logre mantener la TSH en límites normales.

La presentación clínica es variable, dependiendo sobre todo de la edad, duración y severidad del déficit hormonal. En los adultos los síntomas son: letargia y estreñimiento, intolerancia al frío, rigidez, contractura muscular, menorragia... A medida que progresa el déficit el cuadro clínico va progresando: deterioro de la actividad intelectual y motora, disminución del apetito, aumento de peso, piel seca, voz ronca... pudiendo acabar en el estadio final en el cuadro clínico florido del Mixedema: amimia, rasgos toscos, escasez de vello, edema periorbitario, macroglosia, palidez y frialdad de piel.

Otros datos bioquímicos del hipotiroidismo son: hipercolesterolemia, aumento de LDH, CPK, AST y CEA. También son hallazgos frecuentes: alteraciones ECG, anemia perniciosa y aclohidria<sup>2</sup>. En los pacientes ancianos, con patología cardiovascular o con hipotiroidismo de larga evolución se debe iniciar el tratamiento con dosis inferiores (12,5-25 microgramos/día) y aumentarla progresivamente cada 4-6 semanas hasta alcanzar la adecuada. Esto se debe al riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar arritmias o patología isquémica cardíaca<sup>3,5</sup>.

Quienes se oponen o cuestionan este "ir despacio" en pacientes ancianos o de riesgo cardiovascular argumentan que en los pacientes con coma mixedematoso (en quienes el riesgo de cardiopatía isquémica es particularmente alto) se administran elevadas dosis de levotiroxina sin mayores daños.

Varios estudios que datan de 30 o 40 años han mostrado efectos

contradictorios en la respuesta cardíaca a la sustitución con levotiroxina desde la precipitación de síndromes coronarios agudos hasta el control de los síntomas de angina. Se debe destacar que todos estos estudios han sido retrospectivos, de corte trasversal o no controlados y con pocos participantes.

La sustitución más rápida en pacientes añosos redundaría en una mejor calidad de vida.

Llamativamente las diferentes estrategias nunca han sido evaluadas prospectivamente.

La efectividad del tratamiento en el hipotiroidismo primario se controla midiendo la TSH y manteniéndola en los rangos normales.

Se precisan alrededor de 6 semanas para que una dosis determinada alcance su efecto pleno por lo que ese es el tiempo que debe pasar para reevaluar el tratamiento tras su inicio y modificar dosis si fuera necesario.

## Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda en MEDLINE empleando como palabras clave "hypothyroidism starting dose elderly" y limitando a ensayos clínicos de menos de 5 años desde su publicación.

La búsqueda arrojó 4 citas, de las cuales 1 parecía relevante para responder la pregunta.

## Resumen de la evidencia

Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med. 2005 Aug 8-22;165(15):1714-20.

**Objetivo:** evaluar si una estrategia de sustitución a dosis plenas (1,6 microg/kg) vs la clásica de "ir despacio" son igualmente seguras.

**Pacientes:** Se incluyeron pacientes adultos con hipotiroidismo autoinmune. Se excluyeron pacientes con historia de enfermedad cardíaca o aquellos que tomaban beta bloqueantes.

**Intervención:** se aleatorizó a dos ramas: una recibió dosis plena de levotiroxina. El grupo control comenzó con 25 microg. Este grupo recibía aumentos de a 25 microg cada 4 semanas

## Medicines:

Se realizaron dosajes hormonales a intervalos regulares.

Los pacientes completaban cuestionarios de calidad de vida y un score de síntomas de hipotiroidismo.

En cada visita se realizaban determinaciones de signos vitales y un ECG que era analizado por un cardiólogo e informado de acuerdo con un instrumento estándar. Se realizó ergometría a las semanas 12 y 24

Todos los pacientes realizaron un eco stress basal

## Resultados:

El análisis se realizó por intención de tratar. No hubo entrecruzamiento entre ramas.

Se incluyeron 50 pacientes, 25 en cada rama. De los 75 rastreados, 25 se excluyeron por cardiopatía isquémica.

Todos los pacientes tenían hipotiroidismo clínico con dosajes de TSH superiores a 10 UI/ml.

La edad media fue de 47 (DS 16) y el rango 25-86 en el grupo dosis plena y 22-74 en el grupo "ir despacio".

A las 4 semanas la TSH se había normalizado significativamente más en el grupo dosis plena (4.2 UI/ml vs 26.7 UI/ml)

A las 24 semanas ambos grupos habían mejorado de manera similar los scores de calidad de vida y síntomas.

No hubo eventos en ninguno de los grupos: ni palpitaciones ni angina. Las ergometrías no mostraron alteraciones de riesgo.

## Conclusiones de los autores

Dado que no han aparecido eventos cardíacos, los autores concluyen que es seguro tratar a los pacientes hipotiroideos con dosis plenas si no hay historia de enfermedad coronaria.

Debido al amplio rango de edad, esta recomendación podría aplicarse a pacientes mayores de 65 años.

La recomendación no podría extrapolarse a pacientes con enfermedad coronaria ya que los mismos han sido excluidos del estudio.

## Comentarios y recomendaciones

En primer lugar, haremos algunas reflexiones de la naturaleza del problema y en segundo lugar comentarios acerca de la calidad del trabajo.

Es interesante como un conocimiento que parece "consolidado" puede ser revisado y criticado en cualquier momento. Esto no hace más que reforzar la utilidad de la medicina basada en la evidencia para ser críticos y acostumbrarnos a tomar todas las verdades como provisionarias. También es interesante comentar que puede haber explicaciones fisiopatológicas en sentido contrario y ambas pueden ser verosímiles: allí es donde los ensayos aleatorizados cobran enorme fuerza. Hay una explicación fisiopatológica para "comenzar despacio el tratamiento en pacientes añosos" (riesgo de desencadenar infarto por aumento consumo de oxígeno) y hay una explicación fisiopatológica para iniciar dosis plenas "cuanto antes se corrijan los factores de riesgo producidos en parte por el hipotiroidismo, mejor".

En este sentido, dado que hay una duda razonable y que el problema no ha sido evaluado de manera prospectiva, la idea de los autores del trabajo resumido es muy buena.

Sin embargo, el trabajo que a priori parece contestar la pregunta, no lo hace.

Desde el punto de vista de su publicación, el ensayo es "negativo",

es decir no encuentra diferencias en la seguridad de ambas estrategias. Los autores no estiman el poder que tenían para encontrar diferencias y, sospecho, que por el bajo número de pacientes enrolados, el poder fue insuficiente. Es decir, tal vez existan diferencias en la seguridad que no pudieron ser demostradas. Los autores dicen que las conclusiones aplican a pacientes de más de 65 años ya que los mismos fueron incluidos. Si en cada grupo hay 25 pacientes, cuántos mayores de 65 puede haber? En la tabla 1 nos dicen que la media fue de 47 +/- 18, si la distribución es normal, sólo muy pocos pacientes tenían más de 65 años...si 25 ya son pocos pacientes...los mayores de 65 eran un puñado con lo cual el poder para sacar conclusiones sobre esta población es francamente limitado. Es decir que si la ausencia de diferencias en términos de seguridad es cierta, se refuerza la idea que ya había: sustituir plenamente a los más jóvenes.

En este punto, el estudio no agrega información y no responde "la pregunta" que tiene que ver con qué hacer con los mayores.

Con relación al reemplazo rápido que se hace en los pacientes con coma mixedematoso, vale la pena aclarar que la conversión de T4 a T3 en estos pacientes está enlentecida. De manera que sustituirlos con dosis plenas equivale, en la práctica, a hacerlo con bajas dosis.

También debemos recordar que los requerimientos de levotiroxina en pacientes muy añosos es menor, con lo que dar dosis plenas de inicio tampoco tiene mucho sentido en este grupo.

En el estudio comentado, ambos grupos lograron scores de síntomas iguales y calidad de vida similar. Dado que el potencial efecto adverso puede ser grave (infarto, angina), podríamos preguntarnos si vale la pena "el apuro".

Está claro que no está dicha la última palabra y pareciera, que por ahora, no hay evidencia contundente que nos deje tranquilos para ir rápido en pacientes añosos con múltiples factores de riesgo y menos en coronarios que han sido explícitamente excluidos de este estudio.

**Karin Kopitowski** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano Buenos Aires. ]

## Referencias

1. Vanderpump, MP, Tunbridge, WM. The epidemiology of thyroid diseases. In: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000. p. 467.
2. Dayan, CM, Daniels, GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335:99.
3. Keating, FR Jr, Parkin, TW, Selby, JB, Dickinson, LS. Treatment of heart disease associated with myxedema. Prog Cardiovasc Dis 1961; 3:364.
4. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363:793-803
5. Toft AD. Thyroxine therapy. N Eng J Med. 331; 174-180
6. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, et al. Aging and the thyroid: decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. Am J med 1983; 75:206-09



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación