¿Qué hacer cuando los pacientes tratados por hipotiroidismo no resuelven todos sus s

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 26 Julio 2023 11:56
Escrito por: Sofia
Visitas: 5245

Entre el 15% y 20% de los pacientes tratados con levotiroxina, experimentan síntomas residuales de hipotiroidismo a pesar de la normalización de la TSH sérica

Critical Approach to Hypothyroid Patients With Persistent Symptoms

Abordaje crítico de pacientes hipotiroideos con síntomas persistentes

Biondi B. y Col. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2023) 00:1–9

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar Abordaje de pacientes hipotiroideos con persistencia de síntomas

Muchos pacientes hipotiroideos continúan refiriendo síntomas como cansancio, niebla mental y debilidad, a pesar de encontrarse adecuadamente reemplazados con levotiroxina. En este artículo se exploran otras opciones terapéuticas con las que se cuenta en la actualidad para intentar mejorar los resultados clínicos en el manejo de estos pacientes.

Puntos de interés

El tratamiento estándar del hipotiroidismo es el reemplazo con levotiroxina. En un porcentaje no despreciable de pacientes, ciertos síntomas persisten a pesar de haberse conseguido el eutiroidismo bioquímico. En estos casos, el manejo resulta un desafío, ya que las opciones terapéuticas con las que se cuenta son limitadas. En este trabajo, se exponen de forma racional estas opciones, considerando sus riesgos y beneficios, y proporcionando herramientas útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Resumen

El hipotiroidismo es una enfermedad frecuente, y en la última década se han publicado numerosos estudios para evaluar los riesgos potenciales asociados a este trastorno cuando se trata de forma inadecuada. El tratamiento estándar del hipotiroidismo sigue siendo la levotiroxina (LT4) en dosis que permitan alcanzar el eutiroidismo bioquímico y clínico. Sin embargo, alrededor del 15% de los pacientes hipotiroideos experimentan síntomas residuales de hipotiroidismo. Algunos estudios poblacionales y encuestas internacionales han

Phoca PDF

confirmado la insatisfacción con el tratamiento con LT4 en algunos pacientes hipotiroideos. Está bien establecido que los pacientes hipotiroideos tratados con LT4 presentan ratios tiroxina: triyodotironina séricos más elevados y pueden presentar un aumento persistente de los factores de riesgo cardiovascular. Además, las variantes en los genes de las deiodinasas y del transportador de hormonas tiroideas se han asociado con concentraciones subnormales de T3, síntomas persistentes en pacientes tratados con LT4 y mejoría en respuesta a la adición de liotironina al tratamiento con LT4.

Las directrices de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y de la Asociación Europea de Tiroides (ETA) han evolucionado recientemente en su reconocimiento de las limitaciones potenciales de la LT4. Este cambio se refleja en las pautas de prescripción: el uso de terapias combinadas por parte de los médicos es frecuente y posiblemente esté aumentando. Recientemente se han publicado ensayos clínicos aleatorizados y, aunque no han encontrado mejoras en el tratamiento de los pacientes hipotiroideos, una serie de importantes limitaciones no permiten la generalización. Los metaanálisis han informado de una tasa de preferencia por la terapia combinada en el 46,2% de pacientes hipotiroideos tratados con LT4. Para promover el debate sobre un diseño de estudio óptimo, la ATA, la ETA y la Asociación Británica de Tiroides han publicado recientemente un documento de consenso.

Nuestro estudio aporta un contrapunto útil sobre los controvertidos beneficios de tratar a los pacientes hipotiroideos con terapia combinada.

Comentario

El tratamiento estándar del hipotiroidismo es el reemplazo con levotiroxina (LT4), con la cual, dada su conversión periférica a T3, la mayoría de los pacientes hipotiroideos resuelve los síntomas y normalizan los parámetros bioquímicos. Sin embargo, una minoría de pacientes, entre el 15% y 20%, experimentan síntomas residuales de hipotiroidismo a pesar de la normalización de la TSH sérica. Al día de hoy, hay creciente evidencia de variaciones genéticas interindividuales en las vías de señalización de las hormonas tiroideas, lo cual puede llevar a diferencias pequeñas pero clínicamente significativas en la disponibilidad sérica de T3. A su vez, se ha observado en ensayos clínicos la utilidad del uso en casos seleccionados, de la combinación de LT4 con liotironina (LT3). Sin embargo, se destaca que esto no pudo ser demostrado aun en estudios randomizados. Hasta contar con evidencia más certera, los profesionales se encuentran a menudo en el escenario clínico de cómo tratar a un paciente con hipotiroidismo y síntomas residuales para lograr el mejor resultado posible.

Phoca PDF

El tratamiento combinado de LT4 y LT3 es complejo, dada la farmacocinética distinta de la LT3, la cual tiene menor vida media y picos séricos supra fisiológicos luego de su absorción. De todas maneras, al día de hoy, las sociedades científicas reconocen la posibilidad de realizar una prueba terapéutica de tratamiento combinado en adultos no gestantes con síntomas residuales de hipotiroidismo. En este artículo se abordan diferentes enfoques de un escenario común para ilustrar las opciones terapéuticas en el caso del hipotiroidismo.

En una encuesta llevada a cabo por la American Thyroid Association (ATA), las causas más relevantes de insatisfacción que manifestaron los pacientes hipotiroideos tratados con LT4 fueron la fatiga o la disminución de la energía (77%), la dificultad para controlar el peso (69%), la memoria u otras quejas cognitivas (58%) y el estado de ánimo (45%). Todos estos síntomas son inespecíficos y pueden solaparse con otros posibles trastornos asociados. Por otro lado, no queda claro aun si la propia tiroiditis autoinmune podría ser responsable de estos síntomas.

Potenciales opciones de tratamiento

1. Aumentar la dosis de LT4 para conseguir un nivel de TSH normal-bajo

Dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, con un diseño cruzado en individuos con hipotiroidismo primario, demostraron que un régimen de 3 dosis de LT4 para alcanzar un valor de TSH en la parte superior, media o inferior del rango de referencia, no produjo cambios significativos en los síntomas del hipotiroidismo, el bienestar, la calidad de vida, el estado de ánimo o la cognición. Sin embargo, los pacientes prefirieron las dosis más altas a pesar de la falta de beneficios objetivos. Además, en estudios aleatorizados doble ciego, las dosis de LT4 iguales, superiores o inferiores en pacientes con hipotiroidismo no tuvieron efectos importantes sobre el gasto energético o la composición corporal. En contraposición, sí se observaron mejoras en los niveles de colesterol total y LDL. Se debe tener en cuenta que los niveles séricos indetectables de TSH y los niveles más altos de T4 libre, incluso en el límite superior del intervalo de referencia normal, pueden ocasionar arritmias como fibrilación auricular, y aumentar el riesgo CV y de osteoporosis.

2. Prueba terapéutica con tiroides desecada

La relación fisiológica entre T4 y T3 secretada por la tiroides humana es de aproximadamente 14:1, de los cuales se secretan diariamente entre 5 y 6,5 mcg de T3. La tiroides desecada de animales se ha utilizado para tratar el hipotiroidismo durante más de un siglo, pero

Phoca PDF

su comercialización cesó hace varias décadas por problemas de fabricación. Sin embargo, la tiroides porcina desecada (DT) se fabrica actualmente según las normas USP y se encuentra regulada por la FDA aunque aún no ha sido aprobada por esta agencia. La relación T4–T3 de la DT es de aproximadamente 4:1, por lo que contiene dosis de T3 potencialmente supra terapéuticas y dosis de T4 sub terapéuticas. Cada vez se reconoce más que algunos pacientes muestran preferencia por la DT frente a la monoterapia con LT4 y la terapia combinada LT4 + LT3, que la DT puede normalizar la TSH sérica, y que varios ensayos clínicos pequeños no encontraron efectos adversos en el seguimiento a corto plazo con este tratamiento.

3. Prueba terapéutica con liotironina (LT3)

Esta estrategia se ha utilizado en un pequeño estudio en el que individuos sin producción endógena de hormona tiroidea fueron tratados en una intervención cruzada a doble ciego con LT4 o LT3, con el objetivo terapéutico de una TSH de 0,5 a 1,5 uIU/mL. Tras un período de 45 días de mantener la TSH dentro del objetivo terapéutico, los voluntarios del estudio fueron sometidos a pruebas metabólicas antes de pasar al otro brazo de tratamiento. Comparado con la LT4, el tratamiento con LT3 produjo una pérdida de peso significativa y una disminución del colesterol total (CT) y del colesterol LDL (LDL). No se observaron diferencias significativas en la depresión ni en la calidad de vida, y no se registró ningún acontecimiento adverso significativo en los pacientes tratados con LT3. Este estudio indicó que la fármaco equivalencia de LT3 para LT4 (mcg/mcg) es de 0,3:1. Debido a la corta vida media de distribución de la T3 (2,3 ± 0,11 horas), incluso distribuyendo las dosis en un régimen de tres veces al día, se observaron picos y valles significativos de las concentraciones de T3.

Al día de hoy se cuenta con datos que apoyan el hecho de que *in vivo* los efectos metabólicos de la T3 son mediados por mecanismos genómicos (transcripcionales). Por lo tanto, se considera que las fluctuaciones temporales de los niveles de T3 tendrían poca o nula relevancia clínica. Esto debe tenerse en cuenta ya que uno de los principales obstáculos asociados a la terapia basada en LT3 es la necesidad percibida de utilizar múltiples regímenes de administración diaria, que se asocian intrínsecamente con una menor adherencia al tratamiento. Se debe aclarar además que la monoterapia con LT3 se encuentra contraindicada durante el embarazo por el riesgo de causar hipotiroidismo fetal, por tanto esto debe ser considerado al momento de tratar mujeres en edad reproductiva.

4. Prueba terapéutica con levotiroxina más liotironina

Phoca PDF

Un enfoque más común para el tratamiento de pacientes insatisfechos es la terapia combinada LT4 + LT3. En este caso el objetivo terapéutico es la reposición de la contribución tiroidea al pool sérico de T3, y potencialmente de un déficit relativo en la conversión periférica de T4 en T3. La producción diaria de T3 para un individuo de 70 kg se estima en 30 mcg, de los cuales 5 a 6 mcg son liberados por la tiroides, y el resto deriva de la conversión periférica. El tratamiento combinado es la estrategia respaldada por la Asociación Europea de Tiroides (ETA), con una relación LT3:LT4 propuesta de 1:16, con un régimen de administración de dos veces al día. Como se mencionó previamente, el régimen de administración de LT3 dos veces al día se basa en la preocupación por las fluctuaciones en los niveles circulantes de T3. También, como ya fuera dicho, datos recientes parecen apoyar la noción que ninguna acción clínicamente relevante de la hormona tiroidea puede ser atribuida a efectos rápidos, no genómicos de T3. En este sentido, deberían realizarse observaciones empíricas para evaluar si una única administración de LT3 es segura y eficaz, ya que esto podría simplificar drásticamente el régimen tratamiento, aumentando la adherencia de los pacientes.

Múltiples ensayos clínicos han evaluado la utilidad del tratamiento combinado con LT4 y LT3, con resultados inconsistentes, y los metaanálisis posteriores no pudieron demostrar la superioridad de esta modalidad de tratamiento. Se destaca la heterogeneidad tanto en el diseño como en el reclutamiento de estos ensayos. Es por esto que diversas sociedades internacionales han marcado ciertas pautas que los futuros ensayos clínicos deberían seguir, a fin de proporcionar evidencia más certera, en especial, respecto a la presencia de ciertos genotipos que parecerían tener mejor respuesta a la terapia combinada con LT3. **Hasta que puedan obtenerse nuevos datos, los médicos tratantes deberían tener en cuenta los parámetros bioquímicos, la sintomatología y las comorbilidades a la hora de decidir si realizar una prueba terapéutica con su paciente.**

Resumen y enfoque sugerido

El tratamiento estándar del hipotiroidismo sigue siendo la administración de LT4 en dosis que permitan alcanzar el eutiroidismo bioquímico y clínico. Sin embargo, está bien establecido que algunos pacientes hipotiroideos pueden tener una deficiencia relativa de T3 en los tejidos periféricos a pesar del tratamiento con LT4. Además, las variaciones en las deiodinasas y los genes transportadores de hormonas tiroideas se han asociado con concentraciones subnormales de T3, síntomas persistentes en pacientes tratados con LT4 y mejoría en la respuesta a la adición de LT3 a la terapia con LT4.

Las directrices de la ATA y la ETA han evolucionado recientemente en

Phoca PDF

su reconocimiento de las limitaciones potenciales de la LT4. Este cambio se refleja en las pautas de prescripción: el uso de la combinación es frecuente y posiblemente esté aumentando. Se sugiere que los pacientes que se sientan "mal", "no se beneficien" o que tengan "molestias persistentes" podrían ser considerados para una prueba de terapia combinada. El aumento del uso de productos de tiroides desecada procedentes de glándulas de animales domésticos y el uso de terapia de sobre reemplazo con LT4 para mejorar los síntomas, el peso y la calidad de vida puede conducir a importantes efectos adversos sobre el corazón y el hueso por el riesgo de tirotoxicosis subclínica iatrogénica.

Se debe realizar una historia clínica detallada de cada paciente. Ésta, junto con la exploración física, puede sugerir posibles causas de hipotiroidismo bioquímico que deben excluirse. Si el tratamiento con LT4 no mejora los síntomas y signos clínicos de hipotiroidismo en pacientes con eutiroidismo bioquímico, se debería discutir la decisión de sustituir el tratamiento con LT4 por una terapia combinada. Todavía falta mucha información empírica y se destaca la necesidad de contar a futuro con estudios cuidadosamente diseñados.

Copyright 2023. Endoweb.net

Phoca PDF