

Valoración de la satisfacción del tratamiento con levotiroxina sódica trirranurada en pacientes hipotiroideos

Guillermo Fanghanel,* Leticia Sánchez-Reyes,* Antonio Escalante Herrera,** Ignacio Rangel Rodríguez,**
Pedro Torres,**** Rafael Violante,¹ Miguel Madero Fernández del Castillo²

RESUMEN

Antecedentes: la levotiroxina sódica trirranurada tiene presentación en comprimidos que garantizan el corte exacto, precisión de la dosis y homogeneidad en cada fracción, lo que permite individualizar la dosis administrada. Es importante la satisfacción del paciente porque podría influir en el apego al tratamiento y, por tanto, en su efectividad.

Objetivo: identificar, en pacientes con hipotiroidismo primario, la dosis correcta inicial y de mantenimiento y valorar la satisfacción del tratamiento, eficacia y seguridad de la levotiroxina sódica trirranurada.

Material y método: estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, no comparativo y longitudinal al que se incluyeron pacientes de uno y otro sexo con límites de edad de 18 y 75 años. Se administró levotiroxina trirranurada a dosis de 1.6 mcg por kg de peso, independientemente de la dosis y el medicamento previamente administrado. Para la valoración clínica se utilizó la escala de Zulewski y se aplicó un cuestionario para la valoración de satisfacción con el tratamiento (TSQM por sus siglas en inglés).

Resultados: se incluyeron 85 pacientes de seis centros nacionales. De acuerdo con la valoración clínica inicial y el perfil tiroideo se demostró que 62 pacientes (61%) no se encontraban en adecuado control clínico o químico: 54 por hipofunción y 8 por sobredosis, se cambió a levotiroxina trirranurada y se ajustó la dosis. En la escala de Zulewski se observaron diferencias significativas al comparar los valores obtenidos en la medición basal (3.94 ± 3.94) vs la visita final (1.69 ± 1.56) $p < 0.05$. Con respecto a las concentraciones de TSH, se observó diferencia significativa en comparación con los valores basales (2.68 ± 5.76) con respecto a los valores de la visita final (1.65 ± 2.5) $p < 0.05$.

Conclusiones: al identificar en pacientes hipotiroideos la dosis correcta por kilogramo de peso, se logró demostrar que la individualización de la terapéutica permitió obtener un excelente resultado de eficacia de 98.8%.

Palabras clave: hipotiroidismo, levotiroxina trirranurada.

ABSTRACT

Background: Levothyroxine sodium tablets trirranurada has presentation to ensure accurate cutting, precision and homogeneity of dose in each fraction, allowing tailoring the dose administered. It is important to patient satisfaction because it may affect compliance with treatment and therefore their effectiveness.

Objective: This study was to identify in primary hypothyroid patients, the correct dose, both initial and maintenance and assess satisfaction to the treatment, efficacy and safety of levothyroxine sodium trirranurada.

Methods: It was a multicenter, prospective, open, non-comparative and longitudinal study. Patients of both sexes, between 18 and 75 years of age, were included. It was administered levothyroxine at 1.6 mcg/kg of weight, regardless of the dose and drug previously administered. Was applied to evaluate the clinical using the Zulewski's scale. In addition, it was applied a questionnaire for the evaluation of satisfaction with the treatment.

Results: 85 patients from six participating centers at national level were included. According to the initial clinical assessment, the clinical diagnosis index of hypothyroidism proposed by Zulewski and the thyroid profile demonstrated that 62 (61%) were not in appropriate clinical and/or chemical control: 54 by hypofunction and 8 due to a overdosage were changed to levothyroxine trirranurada and the dose was adjusted. Significant differences were observed in the inferential analysis related to the scale of Zulewski when comparing the values obtained in the basal measurement (3.94 ± 3.94) vs the final visit (1.69 ± 1.56) $p < 0.05$. With regard to the levels of TSH, it was observed a significant difference by comparing basal values (2.68 ± 5.76) with respect to the values of the final visit (1.65 ± 2.5) $p < 0.05$. Of the total number of patients, 65.5% at the end of the study ended with a dose of levothyroxine which is usually not prescribed. In the three parameters assessed by the doctor (efficacy, safety and accuracy of dosage) an "excellent" evaluation prevailed.

Conclusions: According to our results, identifying the correct dose per kilogram of weight, both initial and maintenance in hypothyroid patients and assess the satisfaction to the treatment, efficacy and safety and that the individualization of the therapeutic, allowed to obtain an excellent result of effectiveness of 98.8%.

Key words: Hypothyroidism, Levothyroxine, Trirranurada.

El hipotiroidismo es un síndrome con efectos menores de hormonas tiroideas en las células. La causa más frecuente es la disminución de la síntesis hormonal en la glándula tiroidea, ya sea por daño intrínseco de la misma (hipotiroidismo primario) en más de 95% de los casos, o por ausencia del estímulo de la TSH (hipotiroidismo secundario).¹

Los estudios epidemiológicos muestran que alrededor de 1.5% de la población adulta padece hipotiroidismo y que la enfermedad es 14 veces más frecuente en mujeres que en hombres.² En los mexicoamericanos, 4.1% e encontraron hipotiroideos.³

En general, los síntomas y signos del hipotiroidismo primario pueden ser muy poco perceptibles y de comienzo insidioso.⁴ La variedad de sus efectos orgánicos y su severidad van desde los individuos asintomáticos hasta los pacientes en coma con insuficiencia multisistémica.^{1,4}

El diagnóstico se fundamenta en la detección de los signos y síntomas. Los exámenes básicos implican medir TSH y T4. En el hipotiroidismo primario la TSH está siempre elevada.^{5,6}

En la mayoría de los pacientes el hipotiroidismo requiere tratamiento de por vida para restaurar el estado eutiroides.^{1,7,8} Para el tratamiento de reposición se dispone de diversos preparados de hormona tiroidea, entre ellos la T4 sintética (l-tiroxina). El tratamiento de elección es la levotiroxina.^{1,4,6-8} Es importante darle al paciente la dosis correcta e individualizada.

La levotiroxina sódica trirranurada tiene presentación en comprimidos que garantizan el corte exacto, precisión de la dosis y homogeneidad en cada fracción, lo que per-

mite individualizar la dosis administrada. Es importante la satisfacción del paciente porque podría influir en el apego al tratamiento y, por tanto, en su efectividad.⁹

El objetivo del estudio fue identificar en pacientes hipotiroideos la dosis correcta inicial y de mantenimiento y valorar la satisfacción al tratamiento, eficacia y seguridad de la levotiroxina sódica trirranurada en el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo primario.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, no comparativo y longitudinal. Los criterios de inclusión al estudio se valoraron en la primera visita de selección; se incluyeron 85 pacientes de uno y otro sexo, entre 18 y 75 años de edad, con diagnóstico de hipotiroidismo primario, que en la actualidad reciben levotiroxina para el tratamiento de hipotiroidismo primario, con dosis estables, sin cambios en su dosificación, durante ocho semanas anteriores a su inclusión, ambulatorios y que luego de recibir información otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio. No se incluyeron pacientes de reciente diagnóstico vírgenes a tratamiento con hormona tiroidea, con antecedentes de enfermedad cardiovascular, insuficiencia hepática o renal grave, mujeres embarazadas o lactando, pacientes con alteraciones mentales o incapacidad para dar su consentimiento informado para ingresar al estudio o que hayan recibido otro medicamento de investigación en los últimos tres meses previos al estudio. Los centros participantes fueron: dos en la Ciudad de México y uno en Guadalajara, otro en Monterrey, otro en Tampico y uno más en Torreón, Coah.

Los pacientes acudieron a su primera visita una semana después de haber sido incluidos al estudio, donde se procedió a realizar su historia clínica, exploración física general y endocrinológica. Se efectuaron pruebas de laboratorio que incluyeron: biometría hemática completa, examen general de orina, perfil bioquímico de 24 elementos, determinación de concentraciones sanguíneas de TSH (0.34-5.60 uUI/mL), T4 total (6.09-12.23 ug/dL), T4 libre (0.58-1.64 ng/mL) y T3 total (0.87-1.78 ng/mL). Los pacientes se estratificaron en cuatro subgrupos, con base en los valores de TSH y los datos clínicos, subgrupo A: TSH normal, clínicamente normal, subgrupo B: TSH alta, clínicamente normal, subgrupo C: TSH alta, clínicamente hipotiroideo, subgrupo D: TSH baja, clínicamente normal.

* Hospital Ángeles Mocol, México DF, Investigador del Sistema Nacioanl de Investigadores, Facultad de Medicina, UNAM.

** Guadalajara, Jalisco.

*** Hospital San José Monterrey, Tec de Monterrey.

**** Centro Médico La Raza IMSS, México, DF.

¹ Hospital General Número 6, IMSS, Ciudad Madero, Tamaulipas.

² Torreón, Coahuila.

Correspondencia: Dr. Guillermo Fanghanel. Correo electrónico: gfangh@yahoo.com

Recibido: 11 de julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, Escalante-Herrera A, Rangel-Rodríguez I, Torres P, Violante R, Madero-Fernández del Castillo M. Valoración de la satisfacción del tratamiento con levotiroxina sódica trirranurada en pacientes hipotiroideos. *Med Int Mex* 2012;28(5):446-453.

www.nietoeditores.com.mx

En la segunda visita y de acuerdo con el peso del paciente, el médico sugirió en cada uno la dosis de levotiroxina trirranurada a razón de 1.6 mcg por kg de peso, dosis propuesta previamente,¹⁰ se cambió la dosis y el medicamento previo que recibía el paciente. Se aplicó un cuestionario para valorar el índice clínico-diagnóstico del hipotiroidismo; para ello se utilizó la escala de Zulewski, (Cuadro 1) validada internacionalmente y que evalúa, en forma numérica, los signos y síntomas del hipotiroidismo. También se aplicó un cuestionario para la valoración de satisfacción al tratamiento (TSQM por sus siglas en inglés). El plan de estudio se encuentra resumido en el Cuadro 2. A los 30 y 60 días de iniciado el protocolo (visitas 3 y 4) con una ventana de ± 5 días y pruebas de laboratorio realizadas; 2 a 3 días antes se valorará

Cuadro 1. Índice clínico diagnóstico de hipotiroidismo (escala de Zulewski)¹¹

	<i>Presente (Valor)</i>	<i>Ausente (Valor)</i>
Síntomas		
Disminución de la sudoración		
Ronquera		
Parestesias		
Piel seca		
Estreñimiento		
Pérdida de audición		
Aumento de peso		
Signos		
Movimientos lentos		
Reflejo tobillo lento		
Piel gruesa		
Hinchazón periorbitaria		
Piel fría		
TOTAL		

Evaluación numérica de signos y síntomas:
Se califica con 1 punto si coexiste y con 0 puntos si está ausente, la máxima calificación son 12 puntos. Se le agrega un punto a los signos y síntomas si la mujer es menor de 55 años.

la evolución clínica, los eventos adversos, se aplicó el cuestionario para valorar el índice clínico-diagnóstico del hipotiroidismo. Para ello se utilizó la escala de Zulewski y se aplicó el cuestionario para la valoración de satisfacción al tratamiento. El médico, nuevamente sugirió, con base en los resultados del perfil tiroideo, las modificaciones en la dosis de levotiroxina trirranurada. A los 90 días (visita 5) se valoraron la evolución clínica, los eventos adversos y se aplicó el cuestionario para valorar el índice clínico-diagnóstico del hipotiroidismo; para ello se recurrió a la escala de Zulewski, y se aplicó el cuestionario para la valoración de satisfacción al tratamiento. Se terminó el estudio pidiéndole al paciente continuar sus indicaciones generales y terapéuticas.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para caracterizar a la muestra con respecto a sus variables demográficas (edad y sexo), antecedentes personales patológicos, datos del examen físico evaluado como “normal” o “anormal” (apariencia general, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, piel y tejidos blandos, gastrointestinal, músculo esquelético, endocrino, oídos, nariz y garganta, ojos y urogenital). Para los estudios de laboratorio basal se calcularon medidas de tendencia central; biometría hemática (leucocitos, hemoglobina, hematócrito y plaquetas), química sanguínea (creatinina y glucosa), perfil de lípidos (colesterol total y triglicéridos) y concentraciones séricas de TSH, T4 libre, T4 total, T3 total, T3 captación e ITL; en estos últimos también se obtuvieron las medidas de tendencia central para las visitas 4 y 5 (final). Se estimó el porcentaje de casos que correspondieron a cada uno de los estratos que se formaron de acuerdo con las concentraciones séricas de TSH y datos clínicos, en la medición basal y a la visita 4. Se calcularon porcentajes de eventos adversos en las visitas 3, 4 y 5 (final), relación probable y severidad.

Se describió la evaluación global del investigador de acuerdo con una escala ordinal (excelente, buena, regular y mala) para los parámetros de eficacia, seguridad y precisión en la dosificación de la nueva presentación. También se describió la evaluación global por el paciente, que incluyó la toma del medicamento con una escala ordinal (sencilla y eficiente, sencilla y no tan eficiente, complicada y eficiente y muy complicada o ineficiente) y el control de la enfermedad en la escala ordinal (mejor de lo esperado, peor de lo esperado, como lo esperado y retiro del estudio).

Cuadro 2. Plan del estudio

	Visita de selección	Visita inicial	Visitas intermedias		Visita final
Visita	1	2	3	4	5
Día	D-8	D1	D30 (± 5 días)	D60 (± 5 días)	D90 (± 5 días)
Consentimiento informado	X				
Historia médica	X				
Índice clínico diagnóstico del hipotiroidismo	X		X	X	X
Exámenes de laboratorio (BH, QS, EGO, TSH, T4, T3)	X			X	X
Cálculo de la dosis		X	X	X	X
Evaluación de seguridad (efectos adversos)			X	X	X
Evaluación de la satisfacción al tratamiento			X	X	X
Evaluación global por el investigador de la eficacia					X

Se realizó estadística inferencial mediante pruebas no paramétricas. Se empleó prueba de Friedman para detectar posibles modificaciones significativas entre las concentraciones séricas de TSH basal con respecto a las concentraciones detectadas en las visitas 4 y 5 (final) y para determinar si existieron diferencias significativas entre los puntajes de la escala de Zulewski basal con respecto a las visitas 3, 4 y 5 (final). Se realizó prueba de Wilcoxon para comparar las concentraciones séricas de TSH basal y final (visita 5) y los puntajes basal y final (visita 5) de la escala de Zulewski. Para analizar los datos de satisfacción al tratamiento se empleó la prueba U de Mann-Whitney que permitiría detectar posibles diferencias entre los centros participantes con respecto a esta variable de resultado.

RESULTADOS

Se incluyeron 85 pacientes de seis centros participantes de la República Mexicana, que estaban siendo tratados con diferentes terapias sustitutivas para el hipotiroidismo por especialistas en endocrinología. La edad promedio fue de 45.56 ± 11.97 (22-71 años); 91% (77) de los casos fueron mujeres y 9% (8) hombres. Como dato de interés, 55 pacientes (64.7%) tenían IMC inferior a 30 kg/m².

De acuerdo con la valoración clínica inicial, el índice clínico diagnóstico de hipotiroidismo propuesto por Zulewski y el perfil tiroideo demostraron que 62 pacientes (61%) no se encontraban en adecuado control clínico o químico: 54 por hipofunción y ocho por sobredosis, cambiando a levotiroxina trirranurada y ajustando la dosis.

Se observaron diferencias significativas en el análisis inferencial con respecto a la escala de Zulewski al comparar los valores obtenidos en la medición basal (3.94 ± 3.94) con respecto a la visita 3, 4 y 5 (2.65 ± 1.97 , 2.19 ± 1.62 , 1.69 ± 1.56 , respectivamente) $p < 0.05$. Al comparar la medición basal *versus* la visita 5 (final), la significación estadística se mantuvo (Cuadro 3).

Con respecto a las concentraciones de TSH, se observó diferencia significativa al comparar los valores basales (2.68 ± 5.76) con respecto a los de la visita 4 y 5 (1.89 ± 2.48 , 1.65 ± 2.50 , respectivamente) $p < 0.05$ (Cuadro 4). Las concentraciones de hormonas tiroideas se encontraban en la medición basal con tendencia a estar fuera de los límites normales.

De acuerdo con la estratificación de los pacientes por estado clínico y concentraciones de TSH, se observó aumento de casos con concentraciones de TSH normal y clínicamente normal a la visita 4 (Cuadro 5).

Considerando la dosis propuesta de $1.6 \mu\text{g} \times \text{kg}$ de peso de levotiroxina trirranurada y haciendo un ajuste a $1.6 \pm 0.1 \mu\text{g}$ por kg de peso, la respuesta final fue de 58 (68.2%) pacientes que terminaron ajustándose a esta dosificación. Los datos generales se encuentran en el Cuadro 6.

En los tres parámetros evaluados por el médico (eficacia, seguridad y precisión en la dosificación) la apreciación que predominó fue "excelente" (Cuadro 7). Con respecto al paciente, la mayor proporción consideró que la toma del medicamento fue sencilla y eficiente y el control de la enfermedad fue mejor de lo esperado (Cuadro 8). Los resultados del cuestionario de satisfacción del tratamiento al ser comparados entre los centros participantes no se observó diferencia significativa ($p > 0.05$).

Cuadro 3. Evaluación con la escala de Zulewski (basal, visita 3, 4 y 5)

<i>Basal</i> (promedio $\pm$ DE)	<i>Visita 3</i> (promedio $\pm$ DE)	<i>Visita 4</i> (promedio $\pm$ DE)	<i>Visita 5</i> (promedio $\pm$ DE)
3.94 $\pm$ 3.94	2.65 $\pm$ 1.97 p<0.05 *	2.19 $\pm$ 1.62 p<0.05 *	1.69 $\pm$ 1.56 p<0.05 *

*Versus basal.

Cuadro 4. Concentraciones séricas de hormonas tiroideas (basal, visita 4 y 5)

<i>Hormona</i>	<i>Basal</i> (promedio $\pm$ DS)	<i>Visita 4</i> (promedio $\pm$ DS)	<i>Visita 5</i> (promedio $\pm$ DS)	<i>p=</i>
TSH (uUI/mL)	2.68 $\pm$ 5.76	1.89 $\pm$ 2.48	1.65 $\pm$ 2.50	p<0.05
T4 total (ug/dL)	10.92 $\pm$ 2.19	9.34 $\pm$ 1.97	9.47 $\pm$ 1.9	p>0.05
T3 total (ng/dL)	1.03 $\pm$ 0.25	1.43 $\pm$ 1.62	1.36 $\pm$ 2.61	p>0.05
T4 libre (ng/dL)	1.01 $\pm$ 0.25	0.95 $\pm$ 0.24	1.04 $\pm$ 0.89	p>0.05

Cuadro 5. Clasificación de los pacientes de acuerdo con las concentraciones de TSH y datos clínicos

<i>Estrato</i>	<i>Basal</i> <i>Frecuencia (%)</i>	<i>Visita 4</i> <i>Frecuencia (%)</i>
TSH normal, clínicamente normal	43 (50.59)	51 (60)
TSH alta, clínicamente normal	7 (8.24)	6 (7.05)
TSH alta, clínicamente hipotiroideo	7 (8.24)	2 (2.35)
TSH baja, clínicamente normal	22 (25.88)	15 (17.64)
Sin calificación	6 (7.06)	11 (12.96)

El análisis de los eventos adversos mostró una baja frecuencia de presentación, (Cuadro 9) de severidad leve a moderada sin eventos serios reportados durante el estudio. El 5.8% de los eventos adversos fueron considerados potencialmente relacionados con levotiroxina trirraturada.

DISCUSION

El propósito del tratamiento del hipotiroidismo es reponer la carencia de las hormonas tiroideas para abatir los síntomas y favorecer una satisfacción de calidad de vida. La levotiroxina es el medicamento que se emplea y debe de ser individualizado de acuerdo a la respuesta de cada paciente.

Los pacientes incluidos en el estudio estaban siendo tratados con diferentes terapias sustitutivas para el hipotiroidismo por especialistas en endocrinología, de acuerdo a la valoración clínica inicial, el índice clínico diagnóstico de hipotiroidismo propuesto por Zulewski y el perfil tiroideo, se demostró que 62 pacientes (61%) no se encontraban en adecuado control clínico y/o químico: 54 por hipofunción y 8 por sobre dosis, lo que demuestra la alta frecuencia de falla en la individualización de la dosis.

De acuerdo con los resultados se demostró que la levotiroxina trirraturada es eficaz para disminuir los síntomas

Cuadro 6. Respuesta satisfactoria de acuerdo con el cálculo de dosis de 1.6 $\pm$ 0.1 μ g x kg de peso

<i>Centro</i>	<i>Pacientes terminados</i>	<i>Terminaron con dosis de 1.6 $\pm$ 0.1 μg x kg de peso</i>	<i>Terminaron con dosis supra óptima</i>	<i>Terminaron con dosis infra óptima</i>
DF (1)	22	15(68.1%)	3	4
DF (2)	4	3(75%)	0	1
Guadalajara	12	7(58.3%)	2	3
Monterrey	12	8(66.6%)	1	3
Tampico	20	15(75.0%)	2	2
Torreón	15	11(73.3%)	1	3
Total	85	58(68.2%)	9(10.5%)	18(21.1%)

Cuadro 7. Evaluación global del investigador

<i>Eficacia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Excelente	77	90.59
Buena	7	8.24
Regular	1	1.18
<i>Seguridad</i>		
Excelente	82	96.47
Buena	3	3.53
<i>Precisión en la dosificación</i>		
Excelente	77	90.59
Buena	7	8.24
Regular	1	1.18

Cuadro 8. Evaluación global por el paciente

<i>Toma del medicamento</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Sencilla y eficiente	74	87.06
Sencilla y no tan eficiente	3	3.53
Complicado y eficiente	8	9.41
<i>Control de la enfermedad</i>		
Mejor de lo esperada	62	72.94
Peor de la esperada	1	1.18
Como la esperada	22	25.88

Cuadro 9. Frecuencia de presentación de eventos adversos

<i>Evento adverso</i>	<i>Frecuencia</i>
Cefalea	13%
Astenia	7%
Faringitis	7%
Gripa	5%
Artralgia	5%
Parestesias	4%
Cansancio	2%
Insomnio	2%
Rinitis alérgica	2%
Neurodermatitis	2%
Gastritis	2%
Diarrea	2%
Infección de vías urinarias	2%
Anemia	2%
Resequedad de boca	1%
Bronquitis	1%
Acúfenos	1%
Hipoacusia	1%
Ansiedad	1%
Depresión	1%
Mialgias	1%
Artritis reumatoide	1%
Colon espástico	1%
Hemorroides	1%

según la escala de Zulewski y se observó una tendencia a la baja de las concentraciones séricas de TSH en los casos de hipotiroidismo no debidamente controlados antes del estudio. Las concentraciones de TSH tuvieron una diferencia significativa en comparación con los valores basales (2.68 ± 5.76) con respecto a los valores de la visita 4 y 5 (1.89 ± 2.48 , 1.65 ± 2.50 , respectivamente) $p < 0.05$. Las concentraciones de hormonas tiroideas se encontraban en la medición basal con tendencia a estar fuera de los límites normales. El hipotiroidismo puede estudiarse merced a los índices de Billewicz¹² y la modificación posterior de Zulewski, lo que proporciona una valoración que muestra una correlación aceptable e índices de sensibilidad con respecto a los valores de TSH.

De acuerdo con los resultados obtenidos se demostró que levotiroxina trirranurada es eficaz para disminuir los síntomas de acuerdo con la escala de Zulewski y se observó una tendencia a reducir las concentraciones séricas de TSH en los casos de hipotiroidismo sin control adecuado antes del estudio. El hipotiroidismo puede estudiarse merced

a los índices de Billewicz¹⁴ y la modificación posterior de Zulewski. Su aplicación sigue el mismo método que el anterior: se añaden o sustraen puntos con arreglo a los diversos síntomas y signos, proporcionando una valoración global al final. Su aplicación muestra aceptables índices de sensibilidad con respecto a los valores de TSH.

Existen diferentes tratamientos de gran actividad con eficacia similar, de forma que, más allá de las recomendaciones de diversas guías clínicas, la selección de un tratamiento u otro depende del médico. Cada pauta tiene sus ventajas e inconvenientes en términos de frecuencia de las tomas, tamaño de las pastillas, efectos secundarios, incomodidades con el estilo de vida, cambio o restricción en la alimentación e interacciones con otros medicamentos.^{13,14} Además, es posible que no coincidan las preferencias acerca del tratamiento entre paciente y médico.

Lo que fundamentalmente se indica en el tratamiento del hipotiroidismo es la T4, o levotiroxina, la T3 se produce menos y su concentración en sangre es por la conversión

de T4 a T3. La levotiroxina sódica trirranurada es una hormona tiroidea sintética indicada en el tratamiento de reemplazo tiroideo: se absorbe de manera variable en el tubo gastrointestinal con una biodisponibilidad de 50 a 80%. Con concentraciones plasmáticas medibles entre las 2 y 4 horas posteriores a su administración. Su vida media es de aproximadamente siete días en una persona con función hepática y renal normales; suele acortarse en estados hipertiroides y alargarse en estados hipotiroideos.¹⁵

La levotiroxina se une casi por completo a las proteínas plasmáticas (99.97%), sobre todo a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), en menor grado con la prealbúmina y la albúmina. La fracción libre representa 0.03% de la tiroxina total; esta fracción es la responsable de la acción periférica y de la conversión al metabolito más activo: la triyodotironina, que tiene una potencia metabólica 3 a 4 veces superior que la correspondiente a la levotiroxina. Se distribuye a todos los líquidos y tejidos del organismo con mayores concentraciones en el hígado y el riñón.

La levotiroxina se metaboliza en: la tiroides, hígado, riñón y glándula pituitaria. Existen cuatro vías principales para su metabolismo: desyodación a triyodotironina (T3), que es la forma activa principal de la levotiroxina o a triyodotironina reversa (rT3), que es una forma inactiva. Algunos conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico se eliminan por la bilis. Entre 30 y 50% de la dosis se excreta en la orina y de 20 a 40% en las heces, una parte se excreta como tiroxina libre y otra como metabolitos conjugados o desyodados. La hormona se excreta en la leche humana en baja concentración; sólo se ha detectado 10% de la dosis requerida en un tratamiento sustitutivo. Las hormonas tiroideas difícilmente cruzan la barrera placentaria.

En general, la levotiroxina trirranurada es bien tolerada, rara vez se han reportado reacciones alérgicas en la piel, diarrea, sudación, temblor, cefalea, insomnio, intolerancia al calor y fiebre. Estas manifestaciones indican sobredosificación y desaparecen al reducir la dosis o suspender la medicación.

En el tratamiento sustitutivo es importante darle al paciente la dosis correcta, individualizada, porque la dosis no es igual para todos los pacientes; recuérdese que es un tratamiento de por vida. Las concentraciones de TSH recomendables para ajustar y mantener dosis sustitutivas adecuadas de levotiroxina en pacientes adultas, no embarazadas, con hipotiroidismo son de entre 0.5 y 1.5 mU/L.

Por fortuna, en este momento ya se tienen productos de levotiroxina que permiten dar una dosis apropiada con una flexibilidad más cómoda y sencilla, porque se dispone de presentaciones nuevas que por las características en la estructura de la tableta permiten partirla en cuatro fracciones. La recomendación de dosis inicial es de 1.6 microgramos por kilogramo aunque esto puede variar por múltiples factores.

De acuerdo con nuestros resultados, al identificar en pacientes hipotiroideos la dosis correcta por kilogramo de peso inicial y de mantenimiento y valorar la satisfacción al tratamiento, eficacia y seguridad de la levotiroxina sódica trirranurada en el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo primario, se demostró que la individualización del tratamiento permitió obtener un excelente resultado de eficacia de 98.8%, y en 68% se consiguió que el resultado clínico y químico fuera satisfactorio con la dosis de 1.6 µg/kg de peso. En el resto de los pacientes fue necesario hacer reajustes individuales de acuerdo con la respuesta de cada uno.

La dosis propuesta de 1.6 µg por kg de peso de levotiroxina trirranurada y al ajustar a 1.6 ± 0.1 µg por kg de peso, la respuesta final fue muy alta porque 58 (68.2%) pacientes terminaron ajustándose a esta dosificación. Del total de pacientes, 56 (65.5%) al final del estudio terminaron con dosis que habitualmente no se prescriben de levotiroxina; por ejemplo: 62.5 µg, 87.5 µg, 112.5 µg, 137.5 µg o 162.5 µg, levotiroxina trirranurada lo que permitió la flexibilidad de dar estas dosis.

Cuando se evalúa la satisfacción en pacientes con hipotiroidismo se estudia la apreciación que el médico tiene a la respuesta de su paciente, mientras que la satisfacción terapéutica se incluye, a menudo, como una dimensión más de la calidad de vida.

Dentro del ámbito de la satisfacción de los pacientes se ha estudiado con más frecuencia su relación con la atención recibida o con las estructuras sanitarias, mientras que la satisfacción con los tratamientos farmacológicos no ha sido, hasta el momento, una variable excesivamente desarrollada en los ámbitos de la práctica clínica o de la investigación clínica.^{15,16} La satisfacción del tratamiento fue similar entre los centros participantes. La evaluación que realizó el médico tratante y el paciente apoya los comentarios anteriores.

En la bibliografía médica no existe un cuestionario de satisfacción con el tratamiento específico para pacientes

con hipotiroidismo. Se ha utilizado el cuestionario TSQM¹⁵ validado a nivel mundial, incluidos países latinos. Se basa en el formato del cuestionario para pacientes con diabetes DTSQ.¹⁶ Otras aproximaciones recientes a esta medición de resultados emplean una escala analógica visual como instrumento de evaluación de la satisfacción al tratamiento.¹⁷ A pesar de que existen múltiples tratamientos farmacológicos para el hipotiroidismo, ninguno de ellos ha valorado la relación de su eficacia clínica y la satisfacción del tratamiento por el paciente.

En los tres parámetros evaluados por el médico (eficacia, seguridad y precisión en la dosificación) la apreciación que predominó fue “excelente”. Con respecto al paciente, utilizando el cuestionario de satisfacción TSQM validado previamente, la mayor proporción consideró que la toma del medicamento fue sencilla y eficiente y el control de la enfermedad fue mejor de lo esperado. Con respecto a la seguridad, nuestros tipo y proporción de eventos adversos permitieron considerar que la levotiroxina trirranurada tiene un margen de seguridad adecuado.

En conclusión, se considera que las dosis fraccionadas son fundamentales para establecer un control estricto del paciente hipotiroideo.

Nota: la levotiroxina trirranurada (Karet^{MR}) fue gentilmente proporcionada para este estudio por laboratorios Armstrong de México.

REFERENCIAS

1. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002;8:457-469.
2. Cárdenas-Ibarra L, et al. Cross-sectional observations of thyroid function in geriatric Mexican outpatients with and without dementia. *Archives Gerontol Geriatr* 2007;doi:10.1016/j.archger.2007.03.009.
3. Hollowell JG, Steahling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
4. Caroline GP, Roberts P, Ladenson W. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:93-803.
5. Sesmilo G. Monitorización del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central. *Endocrinología y Nutrición* 2005;52(7):358-364.
6. Domínguez J, Bevilacqua M, DiBella G, Barbagallo M. Diagnosing and Managing Thyroid Disease in the Nursing Home. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:9-17.
7. Walsh PJ, Ward L, Burke V, Bhagat Ch, Shiels L, et al. Small Changes in Thyroxine Dosage do not Produce Measurable Changes in Hypothyroid Symptoms, Well-Being, or Quality of Life: Results of a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2624-2630.
8. Roos A, Linn-Rasker S, Domburg R, Tijssen J, Berghout A. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment A Prospective, Randomized, Double-blind Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714-1720.
9. Crilly M, Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *British Journal of General Practice* 2005;55:362-368.
10. Kenneth AW. Update on the Management of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-1071.
11. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771-776.
12. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969;38:255-266.
13. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:577-585.
14. López J, Rodríguez R. Adaptación y validación del instrumento de calidad de vida en 39 pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública de México* 2006;48:200-211.
15. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2003;264:35-43.
16. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12.
17. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and Diabetes: A Guide to psychological measurement in Diabetes Research and Practice*. Switzerland: Harwood Academic Publishers, 1994;111-132.