

Medicina personalizada (P4-Medicine)

Félix J. Fojo, MD

felixfojo@gmail.com
fojo@homeorthopedics.com

El espectacular desarrollo de las técnicas de secuenciación de todo el material genético (la doble hélice completa con sus 300 000 millones de bases) a partir del éxito del Proyecto del Genoma Humano, completado en 2001, ha creado una gran expectativa en cuanto a la posibilidad, a corto plazo, de obtener el perfil genético individualizado de cada persona. Esto permitiría conocer y predecir la historia pasada, presente y futura de cada persona. Más de una década después, las expectativas se han atemperado, pero los adelantos en biotecnología, sistemas de secuenciación y de empalme proteico y el conocimiento del metaboloma humano permiten ver un futuro con la medicina convertida en una ciencia realmente personalizada.

El médico norteamericano Leroy Hood (Montana, 1938) –uno de los científicos más entusiastas frente a esta posibilidad y uno de los más premiados por sus logros en las técnicas y desarrollo de sistemas de punta en secuenciación genómica– ha establecido que la medicina personalizada deberá componerse de cuatro elementos básicos que ha definido como P-4: predictiva, personalizada, preventiva y participativa.

Una atención médica personalizada y genómicamente controlada que incorpore estos cuatro elementos lograría: 1) Mejores diagnósticos y decisiones terapéuticas; 2) Terapias más efectivas; 3) Estrategias de prevención optimizadas; 4) Menos complicaciones y efectos secundarios de los medicamentos; y 5) Reducción del costo de la atención médica, además de alargar la vida plena y útil. Los escépticos señalan las grandes complicaciones que han surgido en el diagnóstico genético luego de la decodificación total del genoma humano, pero estas, derivadas sobre todo de la complejidad de la forma en que actúa la expresión (o represión) genética y el involucramiento de numerosos genes y cadenas operativas en acciones que antes se consideraban muy simples, se han convertido en un acicate para los investigadores.

Se han dado importantes pasos en esa dirección, pero aún queda un largo camino por recorrer. **G**

puede ser necesaria una disminución de la dosis de anticoagulante con corrección del estado hipotiroideo o cuando se aumenta la dosis de LEVOXYL. Se debe monitorizar de cerca el tiempo de protrombina para permitir los ajustes adecuados y oportunos de la dosis (Vea la Tabla 2).

Glucosidos digitales –Levotiroxina puede reducir los efectos terapéuticos de glucosidos digitales. Los niveles séricos de glucosidos digitales pueden disminuir cuando un paciente hipotiroideo pasa a eutiroideo, lo que requiere un aumento en la dosis de glucosidos digitales (Vea la Tabla 2).

Interacciones de fármacos-alimentos

El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de la levotiroxina, lo que puede requerir un ajuste en la dosificación. La harina de soja (fórmula para bebés), las semillas de algodón, las nueces de nogal y la fibra dietética pueden entorpecer y disminuir la absorción gastrointestinal de la levotiroxina sódica.

Interacciones de fármacos-pruebas de laboratorio

Debe considerarse cambios en concentración de TBG al interpretar valores de T₄ y T₃, para lo que se requiere medir y evaluar la hormona no enlazada (libre) y/o determinar el índice de T₄ libre (FT₄). El embarazo, hepatitis infecciosa, estrógenos, anticonceptivos que contienen estrógenos y porfiria aguda intermitente aumentan las concentraciones de TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de TBG en casos de nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad hepática severa, acromegalia y después de terapia de andrógenos o corticosteroides (Vea también la Tabla 2). Se han descrito hiperglobulinemias o hipoglobulinemias familiares de enlace a tiroxina, con una incidencia de deficiencia de TBG de 1 en 9000.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios con animales para evaluar potencial carcinogénico, o mutágeno o efectos de la levotiroxina en fertilidad. La T₄ sintética en LEVOXYL es idéntica a la producida de forma natural por la glándula tiroidea humana. Aunque se ha informado una asociación entre la terapia prolongada de hormona tiroidea y el cáncer de mama, esto no se ha confirmado. Debe ajustarse la dosis de pacientes que reciben LEVOXYL para las indicaciones clínicas adecuadas a la dosis efectiva de reemplazo más baja.

Embarazo – Categoría A

Los estudios en mujeres tratadas con levotiroxina sódica durante el embarazo no han mostrado un aumento en el riesgo de anomalías congénitas. Por lo tanto, la posibilidad de daño fetal parece ser remota. No se debe discontinuar el uso de LEVOXYL durante el embarazo y el hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo debe tratarse de inmediato. El hipotiroidismo durante el embarazo está asociado con una tasa más alta de complicaciones, incluido aborto espontáneo, preeclampsia, mortalidad y parto prematuro. El hipotiroidismo materno puede tener un efecto adverso en el feto y en el crecimiento y desarrollo durante la niñez. Durante el embarazo, los niveles séricos de T₄ pueden disminuir y los de TSH aumentan a valores fuera del límite normal. Como las elevaciones en los niveles séricos de TSH pueden ocurrir ya para las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman LEVOXYL deben medirse los niveles de TSH cada trimestre. Un nivel sérico elevado de TSH debe corregirse con un aumento en la dosis de LEVOXYL. Como los niveles postparto de TSH son similares a los valores previos a la concepción, se debe cambiar de inmediato la dosificación de LEVOXYL después del parto a la dosis previa al embarazo. Se debe obtener un nivel sérico de TSH de 6 a 8 semanas después del parto.

Las hormonas tiroideas no cruzan fácilmente la barrera placentaria; sin embargo, sí ocurre alguna transferencia según evidenciado por niveles de aproximadamente un tercio de los niveles maternos en la sangre del cordón umbilical de fetos atípicos. La transferencia de la hormona tiroidea de la madre al feto, sin embargo, puede no ser suficiente para prevenir el hipotiroidismo en el útero.

Madres lactantes

Aunque las hormonas tiroideas se excretan en la leche humana sólo en cantidades mínimas, se debe tener precaución al administrar LEVOXYL a una mujer lactante. Sin embargo, por lo general, se necesitan dosis adecuadas de reemplazo de levotiroxina para mantener la lactancia normal.

Uso pediátrico

General

La meta del tratamiento en pacientes pediátricos con hipotiroidismo es alcanzar y mantener un crecimiento y desarrollo intelectual y físico normal.

La dosis inicial de levotiroxina varía con la edad y el peso corporal (Vea DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Los ajustes en la dosis se basan en la evaluación de los parámetros clínicos y de laboratorio de cada paciente (Vea PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio).

En niños en los que no se ha establecido un diagnóstico de hipotiroidismo permanente, se recomienda que la administración de levotiroxina se discontinue por un periodo de prueba de 30 días, pero sólo después de que el niño tenga, por lo menos, 3 años de edad. Entonces se deben obtener los niveles séricos de T₄ y TSH. Si el nivel de T₄ es bajo y el de TSH es alto, quedará establecido un diagnóstico de hipotiroidismo permanente y se debe reanudar la terapia de levotiroxina. Si los niveles de T₄ y TSH son normales, se puede presumir eutiroidismo y, por lo tanto, el hipotiroidismo puede ser considerado transitorio. En este caso, sin embargo, el médico debe monitorizar cuidadosamente al niño y repetir las pruebas de función tiroidea si se desarrollan signos o síntomas de hipotiroidismo. Dado este escenario, el médico debe tener un alto índice de sospecha de recaída. Si los resultados de la prueba de abstinencia de levotiroxina no son concluyentes, será necesario un seguimiento cuidadoso y pruebas subsiguientes. Como algunos niños afectados más severamente pueden tomarse clínicamente hipotiroideos cuando se discontinúa el tratamiento por 30 días, un enfoque alternativo es reducir la dosis de reemplazo de levotiroxina a la mitad durante el periodo de prueba de 30 días. Si al cabo de los 30 días, el nivel sérico de TSH no es mayor de 20 mIU/L, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo permanente y se debe reanudar la terapia con la dosis completa de reemplazo. Sin embargo, si el nivel sérico de TSH no es mayor de 20 mIU/L, se debe discontinuar el tratamiento de levotiroxina por otro periodo de prueba de 30 días y repetirse el análisis sérico de T₄ y TSH. Se debe considerar la presencia de condiciones médicas concomitantes en determinadas circunstancias clínicas y, de estar presentes, tratarlas según corresponde (Vea PRECAUCIONES).

Hipotiroidismo congénito (Vea PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

Es esencial el restablecimiento rápido de las concentraciones séricas de T₄ a los niveles normales para prevenir los efectos adversos del hipotiroidismo congénito en el desarrollo intelectual, así como sobre el crecimiento y la maduración física general. Por lo tanto, se debe iniciar la terapia de LEVOXYL inmediatamente después del diagnóstico y, por lo general, continuarse de por vida.

Durante las primeras 2 semanas de la terapia de LEVOXYL, se debe monitorizar de cerca sobrecarga cardíaca, arritmias y aspiración por succión ávida en los bebés.

Se debe monitorizar de cerca al paciente para evitar el tratamiento en exceso o el tratamiento insuficiente. El tratamiento insuficiente puede tener efectos nocivos sobre el desarrollo intelectual y el crecimiento lineal. El tratamiento en exceso ha sido asociado con craneosinostosis en los bebés y puede afectar adversamente el ritmo de maduración del cerebro y acelerar la edad ósea con el cierre prematuro de las epífisis y una estatura menor en la adultez.

Hipotiroidismo adquirido en pacientes pediátricos

Se debe monitorizar de cerca al paciente para evitar el tratamiento en exceso o insuficiente. El tratamiento insuficiente puede tener como consecuencia un rendimiento escolar deficiente debido a problemas de concentración y una actividad mental lenta, además de una estatura menor en la adultez. El tratamiento en exceso puede acelerar la edad de los huesos y provocar cierre epifisario prematuro y una estatura menor en la adultez.

Los niños que reciben tratamiento pueden manifestar un periodo de aceleración del crecimiento que, en algunos casos, puede ser adecuado para alcanzar una estatura normal en la adultez. En niños con hipotiroidismo severo o prolongado, puede que el aceleramiento del crecimiento no sea suficiente para alcanzar una estatura normal en la adultez.

Uso geriátrico

Debido a la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en los envejecientes, no debe iniciarse la terapia de levotiroxina en la dosis completa de reemplazo (Vea ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES Y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con la levotiroxina son principalmente las del hipertiroidismo debido a sobredosis terapéutica e incluyen:

Generales: fatiga, aumento del apetito, pérdida de peso, intolerancia al calor, fiebre, sudoración excesiva;

Sistema nervioso central: dolor de cabeza, hiperactividad, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, inestabilidad afectiva, insomnio;

Musculosqueléticas: temblor, debilidad muscular;

Cardíacas: palpitaciones, taquicardia, arritmias, aumento de pulso y la presión arterial, insuficiencia cardíaca, angina, infarto de miocardio, por cardíaco;

Pulmonares: disnea;

GI: diarrea, vómitos, calambres abdominales;

Dermatológicas: pérdida de cabello, ruborización;

Reproductoras: irregularidades menstruales, deterioro de la fertilidad.

Se ha informado pseudotumor cerebral y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral en niños tratados con levotiroxina. El tratamiento con dosis en exceso puede resultar en craneosinostosis en bebés y cierre prematuro de las epífisis en niños con el efecto resultante de una estatura menor en la adultez.

En raras ocasiones se ha informado convulsiones con el inicio de la terapia de levotiroxina.

Si la dosis de levotiroxina es inadecuada producirá, o no mejorará, los signos y síntomas de hipotiroidismo.

Ocurrieron reacciones de hipersensibilidad a los ingredientes inactivos en pacientes tratados con productos a base de hormona tiroidea, tales como, urticaria, prurito, erupción de la piel, ruborización, angioedema, diversos síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), fiebre, artralgia, enfermedad del suero y síbilancias. No se sabe que ocurra hipersensibilidad a la levotiroxina en sí.

Además de los mencionados anteriores, se han informado los siguientes eventos principalmente cuando no se tomaron las tabletas de Levoyl con agua: ahogo, arcadas, atascamiento de la tableta en la garganta y disfagia (Vea Información para Pacientes).

SOBREDOSIS

Los signos y síntomas de sobredosis son los del hipertiroidismo (Vea PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS). Además, puede ocurrir confusión y desorientación. Se ha informado embolia cerebral, choque, coma y muerte. Un niño que ingirió aproximadamente 20 mg de levotiroxina sufrió convulsiones. Los síntomas no siempre son evidentes o pueden no aparecer hasta varios días después de la ingesta de levotiroxina sódica.

Tratamiento de sobredosis

Se debe reducir o discontinuar temporalmente la dosis de levotiroxina sódica si ocurren signos o síntomas de sobredosis.

Sobredosis aguda masiva – Esto puede ser una emergencia potencialmente mortal, por lo tanto, se debe iniciar de inmediato terapia sintomática y de apoyo. Si no está contraindicado (p. ej., por convulsiones, coma o pérdida del reflejo faríngeo), se debe vaciar el estómago mediante emesis o lavado gástrico para disminuir la absorción gastrointestinal. También se puede usar carbón activado o colestiramina para disminuir la absorción. El aumento en la actividad central y periférica del sistema simpático también puede tratarse administrando antagonistas del receptor beta, p. ej., propranolol (1 a 3 mg por vía intravenosa en un periodo de 10 minutos o por vía oral, 80 a 160 mg/día). Prover apoyo respiratorio según sea necesario; controlar la insuficiencia cardíaca congestiva, controlar la fiebre, la hipoglucemia y la pérdida de líquido, según sea necesario. Se pueden administrar glucocorticoides para inhibir la conversión de T₄ a T₃. Como la T₃ tiene un enlace alto a proteína, la cantidad del medicamento que se puede eliminar por diálisis es mínima.

Solo RX

