

HIPOTIROÏDISME. RECOMANACIONS PRÀCTIQUES

Joan Costa i Pagès

Metge i farmacòleg clínic

Membre de la Comissió d'Informació Terapèutica.

Servei Català de la Salut

Resum

L'hipotiroïdisme és un trastorn freqüent a causa d'una inadequada secreció d'hormona tiroïdal. En l'hipotiroïdisme franc (clínic) els nivells d'hormona estimulant de la tiroide són alts i els de tiroxina lliure són baixos. La majoria d'aquests pacients estan simptomàtics. L'hipotiroïdisme subclínic, rarament simptomàtic, es caracteritza per nivells alts d'hormona estimulant de la tiroide i nivells normals de tiroxina lliure. Un 3-4% dels hipotiroïdismes subclínic poden progressar a l'any a hipotiroïdisme clínic. Les guies clíniques es basen en consideracions fisiològiques i farmacològiques, i recomanen la levotiroxina per al seu tractament. Els efectes adversos produïts per aquest fàrmac són els propis de la simptomatologia de l'hipertiroïdisme. La necessitat de tractar l'hipotiroïdisme clínic és evident, però en canvi en l'actualitat no són clares les evidències per al tractament de l'hipotiroïdisme subclínic. Algunes guies de pràctica clínica recomanen el tractament quan les xifres d'hormona estimulant de la tiroide es troba per sobre de 10 mU/L o tal vegada assajar durant uns pocs mesos el tractament amb levotiroxina quan hi ha símptomes suggeridors d'hipotiroïdisme. Pot ser un repte arribar a reconèixer l'hipotiroïdisme transitori que no requereix tractament de per vida. Quan l'hormona estimulant de la tiroide es troba tan sols lleugerament elevada, hi ha el risc d'atribuir els símptomes inespecífics als resultats anòmals de laboratori i de prescriure tractament innecessari.

Paraules clau

Hipotiroïdisme, hormona estimulant de la tiroide (tirotropina o TSH), tiroxina, levotiroxina i triiodotironina.

Introducció

Es denomina hipotiroïdisme a la situació clínica caracteritzada per un dèficit de secreció d'hormones tiroïdals, com a resultat d'un fracàs primari de la glàndula tiroide o secundari a una insuficient estimulació per l'hipotàlem o la hipòfisi. L'hipotiroïdisme pot ser subclínic o clínic. L'hipotiroïdisme subclínic (HS) inclou les situacions asimptomàtiques en les quals la concentració de tiroxina lliure (T4) és normal i la d'hormona estimulant de la tiroide (TSH) està per sobre del límit superior de referència (4,5-5,0 mU/L en no gestants). Una TSH elevada, normalment per sobre de 10 mU/L, en combinació amb una T4 lliure per sota dels rangs normals caracteritza l'hipotiroïdisme clínic (HC).^{1, 2} El mesurament d'anticossos antitiroïdals pot ajudar a establir la causa de la disfunció, ja que és l'etiologia més freqüent d'hipotiroïdisme. Diversos mètodes analítics poden donar resultats dispars entre ells i les proves de la funció tiroïdal poden ser afectades pels fàrmacs i les malalties intercurrents. En aquest *Butlletí* es faran consideracions pràctiques a diferents aspectes relacionats amb el maneig i tractament de l'hipotiroïdisme. Vegeu la figura 1 pel que fa a l'avaluació del pacient davant de la sospita d'hipotiroïdisme.

L'estudi britànic Whickham va determinar la història natural de la patologia tiroïdal en una cohort de pacients seguits durant 20 anys. La incidència d'hipotiroïdisme en dones va ser de 3,5‰ persones/any, i en els homes de 0,6‰ persones/any.⁵ La prevalença de l'hipotiroïdisme difereix en els estudis, és de 4,3% a 8,5% per l'HS, i de 0,3% a 0,4% per l'HC, segons s'utilitzi el rang superior de normalitat de la TSH de 4,5 mU/L o de 5 mU/L.² La incidència d'HS augmenta amb l'edat i fins al 10% de les dones majors de 60 anys en pateixen.^{6, 7} En les persones amb HS, el risc de desenvolupar HC s'avalua en les dones amb una oportunitat relativa (*odds ratio* [OR]) = 8 [3-20] i en els homes amb una OR = 44 [19-104].⁵ Depenent de la

Figura 1. Avaluació davant de la sospita d'hipotiroïdisme^{2,3,4}



* El rangs de referència de la TSH poden variar depenent del laboratori. Les xifres utilitzades en aquesta figura poden no coincidir amb les del laboratori de referència; cal considerar-les fruit d'un consens.²

font bibliogràfica, d'un 30% a un 50% dels pacients inicialment diagnosticats amb HS progressaran a HC en un període de 10 a 20 anys, 3-4% per any.⁸ En l'HS, com més altes són les xifres de TSH en el moment del diagnòstic, major és el risc de progressió a HC. Quan les xifres de TSH es situen entre 12-15 mU/L, el 75% dels pacients poden desenvolupar HC en 5-10 anys.⁸ També s'ha delimitat la transitorietat de l'HS en un 30% de pacients, i aquesta és més probable quan les xifres inicials de TSH són menors a 10 mU/L.⁸

En un estudi realitzat a les terres de Lleida els anys 1994 i 1995, la prevalença d'hipotiroïdisme va ser del 3,48 (DE = ±1,7%), corresponent a un 1,24% a HC i el 2,23% a l'HS.⁹ En un estudi efectuat l'any 2001 amb dades de prescripció d'hormona tiroïdal, la prevalença d'hipotiroïdisme a Lleida era de 8,4‰ persones/dia (IC 95%: 7,4-9,2), i l'edat mitjana de 60 anys (DE = ±16,6). La distribució de la prevalença per gènere era de 2,4‰ en homes i 12,4‰ en dones, i per grups d'edat era en menors de 15 anys de 3,6‰, entre 15 i 64 anys de 6,8‰ i en majors de 64 de 12,5‰. Les xifres més elevades es trobaven en les àrees rurals (Seu d'Urgell de 10,5‰) i les inferiors en àrees urbanes de Lleida (Eixample de 5,8‰, Balafia de 5,4‰).¹⁰ Tot i que els períodes no són coincidents, el fet que en aquest estudi s'observin xifres inferiors a les obtingudes en l'estudi poblacional, realitzat a la mateixa zona, ens alerta d'un possible infradiagnòstic de la malaltia.

Conseqüències orgàniques de l'hipotiroïdisme

L'HC s'associa a un increment dels factors de risc per al desenvolupament de malaltia coronària, incloent-hi la hipercolesterolèmia, la hipertensió arterial i l'elevació dels nivells d'homocisteïna. A més a més, tant l'HS (especialment en els adults d'edat inferior a 65 anys) com l'HC s'han relacionat amb un augment del risc de mortalitat, derivat de l'increment de la freqüència d'episodis cardiovasculars.¹¹

Aquest major risc d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat per malaltia coronària s'ha constatat en pacients amb HS amb nivells més alts de TSH, en particular en aquells amb uns valors de TSH superiors a 10 mU/L.¹²

També s'associa l'HS amb depressió.¹³ Les persones amb HS poden tenir depressió refractària tant a fàrmacs antidepressius com a l'hormona tiroïdal. S'ha descrit deteriorament de la memòria, ansietat, queixes somàtiques i trets depressius sense depressió en persones amb HS.¹⁴ Tots aquests aspectes de l'HS i les conseqüències de l'HC, així com l'efectivitat en el seu tractament amb levotiroxina (L-T4), han estat molt controvertits.¹⁵

En un estudi de cohort retrospectiu, efectuat per avaluar l'associació entre l'hipotiroïdisme i l'hipertiroïdisme subclínic i la mortalitat en la gent gran, es va concloure que ambdós es van associar amb un augment significatiu de la mortalitat, i aquesta associació va persistir en l'anàlisi multivariant tant per l'HS amb un quocient de riscos instantanis (*hazard ratio* [HR]) = 1,68 [1,56-1,8] com per l'hipertiroïdisme subclínic amb un HR = 1,93 [1,7-2,17]. En l'estudi es va concretar un valor llindar de la TSH (> 6,35 mU/L) per l'augment de la mortalitat en l'HS, però no en l'hipertiroïdisme subclínic.¹⁶

Una metanàlisi va revisar la literatura en relació amb la malaltia tiroïdal, incloent-hi l'HS i l'HC, l'hipertiroïdisme, la hipotiroxinèmia aïllada i el resultat específic de part prematur. Es van incloure catorze estudis de cohorts i un estudi de casos i controls que implicaven a 2.532.704 participants. L'OR combinada de part prematur de les dones embarassades amb hipotiroïdisme manifest en comparació amb el grup de referència va ser igual a 1,19 [1,12-1,26]. L'HS i la hipotiroxinèmia aïllada no van demostrar augment significatiu en l'OR. L'anàlisi de sensibilitat no va canviar els resultats.¹⁷

Hipotiroïdisme i embaràs^{18, 19, 20, 21}

Quina és la prevalença?

Les dades en embarassades espanyoles són limitades, les quals mostren una freqüència d'HC de l'1,6% i d'HS del 4,6-6,4%. La tiroïditis autoimmunitària és present en 55% de dones amb HS (TSH en sèrum 6-10 mU/L) i en més del 80% de les dones amb HC (TSH en sèrum 11-200 mU/L). La principal causa d'hipotiroïdisme en l'embaràs és la tiroïditis autoimmunitària crònica, si la presa de iode és adequada.

Com afecta l'hipotiroïdisme a l'embaràs?

Les dones amb hipotiroïdisme poden concebre, si bé amb taxes d'infertilitat més altes i fracàs de fecundació *in vitro* més probable. L'hipotiroïdisme comporta un major risc de complicacions obstètriques primerenques i tardanes com ara avortament espontani, anèmia, hipertensió gestacional, despreniment de la placenta, retard en el creixement intrauterí, mort fetal, part prematur, hemorràgia postpart i admissió del nadó a l'UCI neonatal (síndrome del destret respiratori). Les complicacions obstètriques s'han associat tant amb l'HC com amb l'HS. Aspecte controvertit, ja que els resultats dels estudis són entre ells contradictoris. Si l'hipotiroïdisme matern és a causa de tiroïditis autoimmunitària crònica, els nadons de les dones (no tractades o subòptimament tractades) estan en risc de dèficits cognitius clínicament rellevants.

Com afecta l'hipotiroïdisme al nadó?

Els efectes perjudicials depenen de la gravetat i l'aparició precoç d'una disponibilitat reduïda d'hormona tiroïdal. L'hipotiroïdisme no diagnosticat (i no tractat) durant la primera meitat de l'embaràs s'associa amb el risc d'un desenvolupament neurològic pobre en la prole. Sembla ser, també, que requereix una hipotiroxinèmia prolongada.

Com afecta el dèficit de iode a la mare i al nadó?

En el dèficit de iode, les glàndules tiroïdes materna i fetal s'afecten des del principi (hipotiroïdisme matern en l'etapa inicial de la gestació). El dèficit greu de iode condueix a cretinisme endèmic (dany irreversible al cervell del fetus).

En dèficits menys greus de iode, s'ha demostrat disminució general de funcions cognitives de fins a 13,5 punts de coeficient intel·lectual. Aquest darrer punt és també un aspecte controvertit. Cal garantir una quantitat de iode durant la gestació (250 µg/dia). En el nostre entorn la sal iodada i, també, el consum de llet contribueixen a una ingesta adequada de iode.

Com cal manejar l'hipotiroïdisme durant l'embaràs (vegeu la figura 2 i la taula 3)

L'HC diagnosticat durant l'embaràs requereix un tractament immediat amb L-T4.

Les directrius de la TES¹, tant per a les pacients les quals presenten HS amb anticossos negatius i les

que els tenen positius, qualifiquen l'evidència per al tractament de pobre a acceptable, però afirmen que "els beneficis potencials superen els riscos potencials". Les directrius de l'ATA² i de l'AAEC³ també suggereixen el tractament de totes les dones embarassades amb HS, independentment de l'estat dels anticossos sèrics quan les concentracions sèriques de TSH superen els límits superiors específics en l'embaràs de 2,5 mU/L en el primer trimestre i 3,0 o 3,5 mU/L en els següents trimestres, respectivament. Si bé una revisió recent suggereix un enfocament més cautelós.¹⁹

En totes aquestes recomanacions, també hi ha consens en el fet que l'HS cal que sigui tractat amb levotiroxina, abans de la concepció i durant el primer trimestre, si hi ha concentracions de TSH superiors a 2,5 mU/L i nivells circulants normals de T4. També hi ha acord a mantenir en les dones que planegen un embaràs els nivells de TSH inferiors a 2,5 mU/L si presenten anticossos tiroïdals positius.

Per a més concreció respecte a l'enfocament terapèutic en altres disfuncions tiroïdals durant l'embaràs es pot consultar la publicació referenciada com a citació bibliogràfica número 21.

Hipotiroïdisme produït per fàrmacs

A la taula 1 es mostren alguns dels fàrmacs vinculats amb la producció d'hipotiroïdisme.

2 ATA = American Thyroid Association.

3 AAEC = American Association of Clinical Endocrinologists.

1 TES = The American Endocrine Society.

Taula 1. Fàrmacs comercialitzats al nostre entorn que poden produir hipotiroïdisme

Fàrmac	Observacions
Aldelesleucina * ²²	L'hipotiroïdisme és un efecte advers considerat molt freqüent amb aquest fàrmac.
Amiodarona * ²³	Pot produir hipotiroïdisme i també hipertiroïdisme.
Axitinib ²⁴	Efectes adversos similars al sorafenib, però l'hipotiroïdisme és més freqüent amb axitinib.
Bexarotè * ²⁵	Cal supervisar la funció tiroïdal un cop al mes durant el tractament.
Febuxostat ²⁶	
Interferó *	Pot produir hipotiroïdisme i també hipertiroïdisme.
Ipilimumab *	Pot produir en pacients tractats hipotiroïdisme o hipertiroïdisme amb una freqüència del 2%.
Liti ²⁷	L'hipotiroïdisme pot donar-se en tractaments amb liti a llarg termini i pot contribuir a exacerbacions de la malaltia bipolar.
Nitroprussiat ²⁸	La infusió prolongada o massa ràpida de nitroprussiat pot causar hipotiroïdisme.
Octreòtida ²⁹	
Orlistat ⁸	Pot provocar hipotiroïdisme o disminuir-ne la seva correcció quan l'orlistat s'administra al mateix temps que l'L-T4. Aquesta pot requerir un ajust de la seva dosi si s'administren simultàniament.
Pembrolizumab * ³⁰	Pot provocar hipotiroïdisme, hipertiroïdisme i tiroïditis en els pacients tractats.
Sunitinib * ³¹	
Talidomida ³²	

* Accés a la fitxa tècnica del fàrmac assenyalat el 21 de març de 2016.

Substàncies medicinals que poden interferir en el diagnòstic/avaluació dels nivells de TSH

A la taula 2 es descriu l'efecte d'algunes substàncies sobre els nivells de TSH.

Tractament de l'hipotiroidisme

La terapèutica de l'hipotiroidisme consisteix en el tractament substitutiu de l'hormona tiroïdal amb levotiroxina (L-T4), ja que té una bona absorció per via oral (70-80%). El seu temps de semivida d'aproximadament 7 dies permet, amb una administració única diària, assolir un estat d'equilibri suficient per garantir concentracions tissulars per a la deiodinació perifèrica de la T4 biològicament inactiva a triiodotironina activa (T3).

L'L-T4 té un estret índex terapèutic. La dosi substitutiva habitual en l'HC és de 1,6 a 1,8 µg/kg/dia. La dosi inicial depèn de l'edat i de l'existència o no de factors de risc cardíac, especialment malaltia coronària (vegeu la figura 2 i la taula 3).³

Els requeriments de dosi d'L-T4 són més baixos en l'HS que en l'HC, i les dosis inicials per normalitzar la TSH han de ser també menors (vegeu la taula 3).

L'L-T4 s'ha de prendre en dejú, amb un got ple d'aigua, 60 minuts abans d'esmorzar. Una forma alternativa de prendre el medicament, que pot beneficiar alguns pacients, és fer-ho de manera habitual en anar a dormir, com a mínim 3 hores després de l'últim àpat.³³

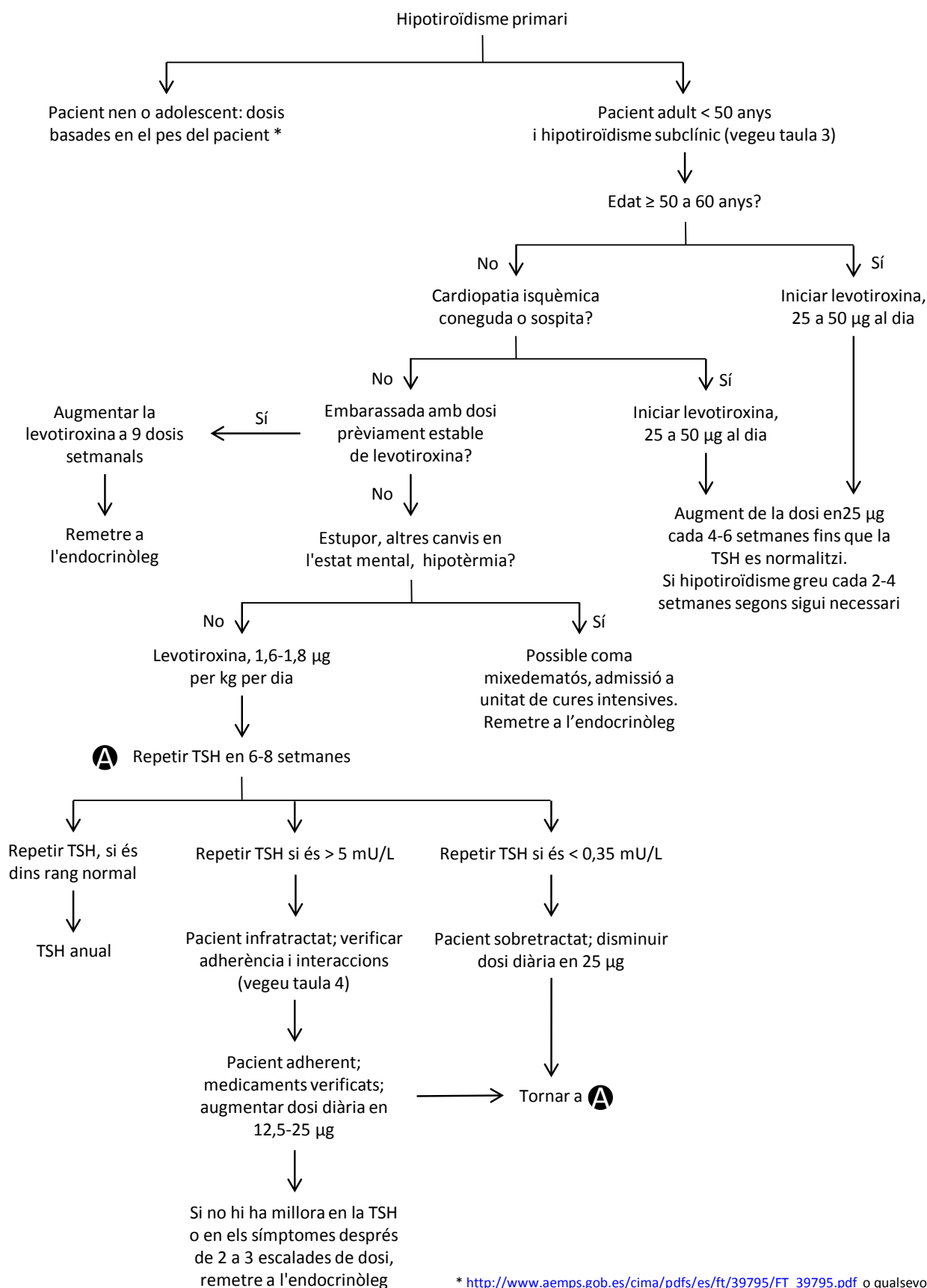
Altres fàrmacs, incloent-hi cations polivalents, com ara ferro o calci, i els aliments (soja, fibra, cafè) poden interferir amb l'absorció o el metabolisme d'L-T4. Alguns fàrmacs que interaccionen amb l'L-T4 s'enumeren a la taula 4.

En el nostre entorn hi ha quatre marques d'L-T4 comercialitzada amb diferents presentacions. A la pràctica clínica, en general, és recomanable utilitzar la mateixa marca o genèric per a un pacient durant tot el tractament. La levotiroxina és considerada com a no intercanviable, en ser d'estret marge terapèutic i possibilitar que petites diferències en la seva biodisponibilitat provoquin variabilitat en els seus nivells plasmàtics i el pacient pugui situar-se fora del rang terapèutic recomanable. És convenient revisar els nivells de TSH al voltant de 6 setmanes, o en ocasions abans, després de qualsevol canvi en la formulació d'L-T4.

Taula 2. Efectes d'algunes substàncies sobre els nivells de TSH²

Augmenten els nivells de TSH	Disminueixen els nivells de TSH
- Amfetamina (dexamfetamina, lisdexamfetamina)	- Agonistes dopaminèrgics (bromocriptina, cabergolina)
- Interleucina-2	- Anàlegs de l'hormona tiroïdal
- Metoclopramida	- Anàlegs somatostatina (octreotida, lanreotida)
- Pericó o herba de Sant Joan (<i>Hypericum perforatum</i>)	- Bexarotè
- Ritonavir	- Corticosteroides
	- Dopamina
	- Interleucina-6
	- Metformina
	- Opioides (p. ex. heroïna)

Figura 2. Tractament de l'hipotiroïdisme primari^{2, 3, 4}



* http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39795/FT_39795.pdf o qualsevol altra fitxa tècnica de qualsevol altre dels productes comercialitzats de levotiroxina.

Taula 3. Dosis recomanades de levotiroxina per al tractament de l'hipotiroïdisme en adults^{2, 3, 4, 21}

Tipus de pacient	Dosificació
Pacients (no embarassades)	Dosi inicial 1,6-1,8 µg/kg/dia
Pacients ancians; pacients amb cardiopatia isquèmica coneguda o sospitada	Dosi inicial 25 - 50 µg/dia; augmentar en 25 µg/dia cada 3-4 setmanes fins a assolir la dosi plena substitutiva
Pacients embarassades amb dosi estable prèvia	Augmentar a 9 dosis setmanals (1 dosi extra, 2 dies de la setmana) quan es tingui coneixement de l'embaràs; remetre a l'endocrinòleg
Pacients embarassades no tractades prèviament	
TSH = ≥ 2,5 - < 5 mU/L	25-50 µg/dia
TSH = 5 - 8 mU/L	50-75 µg/dia
TSH = > 8 mU/L	75-100 µg/dia
Pacients amb hipotiroïdisme subclínic*	TSH < 10 mU/L: 50 µg dia, i augmentar en 25 µg/dia cada 6 setmanes fins a TSH = 0,35-5,0 mU/L TSH ≥ 10 mU/L: 1,6 µg/kg/dia

* La relació risc benefici és favorable en pacients menors de 65-70 anys amb xifres de TSH > 10 mU/L. Sembla raonable assajar el tractament durant 3 mesos en pacients que presenten xifres de TSH elevades en dues determinacions separades en uns mesos i símptomes d'hipotiroïdisme. Quan els nivells de TSH són elevats, però < 10 mU/L amb un o dos signes o símptomes d'hipotiroïdisme, no cal establir tractament.

Efectes indesitjables de l'L-T4

Els efectes adversos de l'L-T4 són els mateixos que els signes i símptomes de l'hipertiroïdisme i, en general, són causats per una dosi excessiva. Pot causar palpitations, tremolor, ansietat, pèrdua de pes, taquicàrdia i augment de la freqüència de les deposicions. En pacients amb cardiopatia, l'L-T4 pot induir a arítmies cardíques, angina de pit o infart de miocardi. L'hipertiroïdisme iatrogènic pot causar fibril·lació auricular, sobretot en pacients d'edat avançada, i pot donar lloc a osteoporosi.³

Recomanacions per a l'avaluació i el tractament de pacients amb hipotiroïdisme simptomàtic^{2, 4, 8}

Reconeixement i valoració de l'existència dels símptomes

Els signes i símptomes de l'hipotiroïdisme tendeixen a ser més subtils i menys específics que els de l'hipertiroïdisme. En l'hipotiroïdisme, la sequedat de la pell, la sensibilitat al fred, la fatiga, les rampes musculars, els canvis en la veu i el restrenyiment són alguns dels més comuns.

Típicament associats amb l'HC ho són l'augment de pes i els increments en les xifres de colesterol i són menys freqüents la síndrome del túnel carpià, l'apnea del son, la hiperplàsia pituitària, que pot ocórrer amb hiperprolactinèmia o sense i galactorrea, i la hipona-

trèmia que pot succeir després de diverses setmanes de l'inici de l'HC greu.

La prova de laboratori més fiable per al diagnòstic d'hipotiroïdisme perifèric són uns nivells elevats de TSH a la sang. No hi ha consens sobre les xifres, però es consideren elevats els nivells superiors a 4,5-5,0 mU/L en no gestants. Els nivells de TSH augmenten amb l'edat, a partir dels 80 anys tan sols es consideren elevats si són > 7 mU/L.

Si en una primera prova analítica es troben nivells elevats de TSH, cal confirmar de nou la troballa després d'1 a 3 mesos, i mesurar la T4 lliure al mateix temps. En estudis previs en pacients amb valors de TSH per sobre de 10 mU/L, s'ha demostrat que un 30% normalitzen les xifres en una segona avaluació i el percentatge pot arribar a un 60% en aquells pacients en què la TSH inicial es situava entre 5,5 i 10 mU/L.

Les elevacions de TSH també es poden veure en pacients sense hipotiroïdisme que es recuperen de patologies greus.

Cal fer distinció entre hipotiroïdisme mínimament simptomàtic i hipotiroïdisme subclínic asimptomàtic

Els signes i símptomes de l'hipotiroïdisme són sovint no específics, per la qual cosa fan difícil la discriminació. Les manifestacions de l'hipotiroïdisme depenen del grau de dèficit hormonal i de la rapidesa en la seva instauració. Generalment, els símptomes es toleren millor quan l'hipotiroïdisme es desenvolupa de forma gradual.

Taula 4. Algunes interaccions farmacològiques amb la levotiroxina (L-T4)^{2, 3, 8}

Fàrmac	Efecte	Mecanisme	Maneig
Amiodarona	Disminució de l'efecte d'L-T4	L'amiodarona inhibeix la conversió de la T4 endògena i l'L-T4 suplementada a T3 per disminució de l'activitat de la D2 deiodinasa	Monitoratge de la funció tiroïdal
Andrògens	Requeriments L-T4 disminuïts	Disminució de les concentracions de TBG, que comporta un augment de la T4 lliure	Ajustar les dosis d'L-T4 si s'inicia o s'atura el tractament amb andrògens
Antiàcids	Disminució de l'efecte d'L-T4	Absorció disminuïda a causa d'un increment del pH gàstric i/o quelació	Presca de l'L-T4 2 hores després dels antiàcids; monitoratge de la funció tiroïdal
Anticoagulants orals (acenocumarol i warfarina)	Efecte anticoagulant augmentat	El catabolisme dels factors de coagulació augmenta en l'hipertiroidisme	Monitoratge de l'INR ¹ ; cap efecte quan els pacients són eutiroidals amb L-T4 estable
Calci i magnesi, sals de	Disminució de l'efecte d'L-T4	Disminució de l'absorció a causa de la unió de l'L-T4 en el budell	Presca de l'L-T4 2 hores abans o 4-6 hores després
Carbamazepina	Disminució de les concentracions totals i lliures de la T3 i la T4	Artefacte dels reactius d'assaig de l'hormona tiroïdal lliure disponibles al mercat	Monitoratge de la funció tiroïdal; els pacients poden ser eutiroidals malgrat les concentracions tiroïdals sèriques inferiors; la TSH sèrica pot ser més fiable que la T4 lliure
Ciprofloxacina	Disminució de l'efecte d'L-T4	Possible disminució de l'absorció; possible augment de la TBG	Separar com a mínim la seva presa 6 hores; monitoratge de la funció tiroïdal
Digoxina	Disminució de l'efecte de la digoxina	Probablement metabolisme de la digoxina augmentat	Pot ser necessari augmentar la dosificació de la digoxina quan s'inicia l'L-T4
Estrògens ²	Requeriments L-T4 augmentats	Augment de concentracions de la TBG, que comporta una disminució de la T4 lliure	Les dosis d'L-T4 poden requerir ajust si s'inicia o s'atura el tractament amb estrògens; monitoratge de la funció tiroïdal
Fenobarbital	Disminució de l'efecte d'L-T4	Metabolisme hepàtic augmentat de T3 i T4	Monitoratge de la funció tiroïdal
Fenitoïna	Disminució de les concentracions totals i lliures de la T3 i la T4	Artefacte dels reactius d'assaig de l'hormona tiroïdal lliure disponibles al mercat	Monitoratge de la funció tiroïdal; els pacients poden ser eutiroidals malgrat les concentracions tiroïdals sèriques inferiors; la TSH sèrica pot ser més fiable que la T4 lliure
Ferro	Disminució de l'efecte d'L-T4	Disminució de l'absorció a causa de la unió de l'L-T4 en el budell	Separar com a mínim la seva presa 4 hores; monitoratge de la funció tiroïdal
Inhibidors de la bomba protònica	Disminució de l'efecte d'L-T4	Absorció disminuïda a causa d'un increment del pH gàstric	Separar com a mínim la seva presa 2-4 hores; monitoratge de la funció tiroïdal
Inhibidors de la tirosinacinas (imatinib i sunitinib)	Disminució de l'efecte d'L-T4 en pacients posttiroidectomitzats	Possible augment de la conversió de T3 a iT3 a causa de l'augment de D3 deiodinasa i/o disminució del transport d'hormona tiroïdal	Monitoratge de la funció tiroïdal; els pacients posttiroidectomitzats poden requerir dosis més grans d'L-T4
Orlistat	Disminució de l'efecte d'L-T4	Disminució de l'absorció a causa de la unió de l'L-T4 en el budell	Separar com a mínim la seva presa 4 hores; monitoratge de la funció tiroïdal
Quetiapina	Disminució de l'efecte d'L-T4	Disminució de les concentracions totals i lliures de la T4, la T3 i la iT3	El significat clínic no està clar; monitoratge de la funció tiroïdal
Raloxifè	Disminució de l'efecte d'L-T4	Probable disminució de l'absorció a causa de la unió amb el raloxifè de l'L-T4 en el budell	Prendre'l tan separat com sigui possible; prenent-lo amb un interval de 12 hores evita la interacció; monitoratge de la funció tiroïdal
Rifampicina (i rifabutina)	Disminució de l'efecte d'L-T4	Probable augment del metabolisme	Monitoratge de la funció tiroïdal
Segrestants dels àcids biliars (colestiramina, colesevelam i colestipol)	Disminució de l'efecte d'L-T4	Disminució de l'absorció (la colestiramina dobla l'excreció fecal de l'L-T4)	Separar com a mínim la seva presa 5 hores; monitoratge de la funció tiroïdal
Sertralina	Possible disminució de concentracions sèriques de T4 lliure	Augment del metabolisme hepàtic amb TSH augmentada	El significat clínic no està clar; monitoratge de la funció tiroïdal
Sevelàmer	Disminució de l'efecte d'L-T4	Disminució de l'absorció a causa de la unió de l'L-T4 en el budell	Prendre l'L-T4 com a mínim 1 hora abans o 3 hores després del sevelàmer; monitoratge de la funció tiroïdal
Somatotropina	Possible disminució de concentracions sèriques de T4 lliure	Augmenta la conversió extratiroïdal de T4 a T3 que pot reduir les concentracions en sèrum de T4 i augmentar les de T3	Monitoratge de la funció tiroïdal
Sucralfat	Possible disminució de l'efecte d'L-T4	Probable disminució de l'absorció a causa de la unió de l'L-T4 en el budell	Prendre l'L-T4 com a mínim 2 hores abans o 6 hores després del sucralfat; monitoratge de la funció tiroïdal

TBG = globulina transportadora de tiroxina; L-T4 = levotiroxina; T4 = tiroxina; T3 = triiodotironina; iT3 = triiodotironina inversa.

¹Tan sols en l'hipertiroidisme iatrogènic.

² Basat en un estudi de tractament substitutiu en dones postmenopàusiques. Es desconeix l'efecte dels contraceptius orals.

En lloc d'iniciar el tractament a la més mínima elevació de la TSH, és preferible verificar la possible relació entre els símptomes del pacient i els resultats del laboratori, el curs probable d'aquests símptomes i el risc potencial de si la decisió és no tractar.

Un repte important és reconèixer patologia transitòria que no requereix tractament o tan sols tractament a curt termini.

Cal tractar l'hipotiroïdisme simptomàtic confirmat

Els adults que tenen signes i símptomes d'hipotiroïdisme i concentracions de TSH per sobre de 10 mU/L en dues determinacions consecutives cal que rebin levotiroxina per millorar els símptomes i prevenir-ne la progressió.

Sovint el tractament és a llarg termini per suplir la secreció endògena inadequada de la tiroide. No obstant això, l'hipotiroïdisme en ocasions és transitori, i, en aquest cas, es pot intentar la retirada del tractament després d'uns mesos i després de les situacions següents: part en els sis mesos previs, tractament recent amb I-131, tiroïdectomia parcial o episodi recent de tiroïditis subaguda. Vegeu les dosis de levotiroxina per a les diferents situacions en l'apartat previ del text anomenat "Tractament de l'hipotiroïdisme", en la figura 2 i en la taula 3.

Cal fer monitoratge del tractament amb levotiroxina

El monitoratge del tractament amb levotiroxina inclou descartar la sobredosificació (hipertiroïdisme) o infra-dosificació (reaparició de la simptomatologia).

Els símptomes de sobredosificació inclouen: alteracions cardíaques (taquicàrdia, palpitations, arítmia i dolor anginos), alteracions de l'esfera neurològica (cefalea, agitació, insomni i tremolor), debilitat muscular, manca de tolerabilitat a la calor, sudoració, pèrdua de pes, diarrea i hiperglucèmia.

Atès el llarg temps de semivida de la levotiroxina és recomanable esperar de 6 a 8 setmanes abans de verificar l'impacte de les modificacions de la seva dosi sobre els aspectes clínics i analítics.

Si, després d'aquest interval, les concentracions de TSH no es situen dins del rang de normalitat, cal augmentar-ne o reduir-ne la dosi diària en 12,5-25 µg.

Un cop estabilitzades les dosis necessàries de levotiroxina per alleugerir els símptomes i mantenir els nivells normals de TSH (o potser lleugerament més elevats ens els pacients més ancians), es recomana el monitoratge anual o un parell de vegades a l'any de la TSH.

Si no s'assoleix la normalització dels nivells de TSH mitjançant la levotiroxina, cal buscar-ne la causa abans de modificar-ne la dosi. Les explicacions possibles podrien ser: la presa del medicament pròxim a les ingestes alimentàries (absorció disminuïda); interaccions amb altres medicaments prescrits al pacient (calci, ferro i inhibidors de la bomba protònica) o ingerits com a automedicació; manca de compliment, o utilització d'un preparat comercial diferent al prèviament prescrit.

Si les concentracions de TSH estan lleugerament per sobre o per sota del rang normal del laboratori, en un pacient asimptomàtic, cal confirmar aquest resultat amb una nova analítica, abans de modificar un tractament que prèviament s'havia confirmat com a adequat.

No cal tractar sistemàticament a tots els pacients amb una xifra de TSH elevada

La relació risc-benefici del tractament amb levotiroxina és incerta en adults amb uns nivells alts de TSH i una concentració de T4 lliure normal que no presenten una clínica franca d'hipotiroïdisme.

La relació risc-benefici sembla favorable en pacients per sota dels 65-70 anys d'edat quan les concentracions de TSH estan per sobre de 10 mU/L en dues analítiques consecutives separades uns quants mesos.

Sembla raonable proposar un tractament de prova amb levotiroxina en pacients que presenten elevacions dels nivells de TSH en dues mostres separades pocs mesos i símptomes d'hipotiroïdisme.

Quan els nivells de TSH són elevats (però menys de 10 mU/L) en pacients amb un o dos signes o símptomes d'hipotiroïdisme, no és necessari el tractament amb levotiroxina. En aquest cas, el risc de progressió a hipotiroïdisme simptomàtic justifica el monitoratge dels pacients per avaluar l'aparició de nous símptomes d'hipertiroïdisme i també l'avaluació un cop a l'any dels nivells de TSH.

Bibliografía

- Lucas Martín AM, Foz Sala M, Sanmartí Sala A, Bueno Jiménez C. Enfermedades de la glándula tiroideas. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna, 16 ed. Barcelona: Elsevier España SL. 2009.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. 2012; 22: 1200-35. doi: 10.1089/thy.2012.0205. Epub 2012 Nov 6.
- Anònim. Drugs for Hypothyroidism. *Med Lett Drugs Ther.* 2015; 57: 148-50.
- Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician.* 2012; 86: 244-51.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43: 55-68.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-33.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
- Anònim. Hypothyroidism in adults. Levothyroxine if warranted by clinical and laboratory findings, not for simple TSH elevation. *Prescrire Int.* 2015; 24: 241-4, 246.
- Gasó Eguiluz E, Serna Arnáiz MC, Vázquez Torguet A, Peremiquel Lluch M, Ibarz Excuer M, Serra i Majem L. Prevalencia de trastorno de la función tiroidea en la provincia de Lleida. *Aten Primaria.* 1999; 24: 475-9.
- Serna Arnáiz MC, Galván Santiago L, Gasó Eguiluz E, Manrique Manrique M, Foix Oña MM, Martín Gracia E. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida a partir de la prescripción de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Publica.* 2003; 77: 405-10.
- Donnay S, Balsa JA, Álvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Polanco C. Burden of illness attributable to subclinical hypothyroidism in the Spanish population. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013; 213: 363-9. doi: 10.1016/j.rce.2013.04.009. Epub 2013 Jun 15.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010; 304: 1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
- Haggerty JJ, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry.* 1993; 150: 508-10.
- Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest.* 1993; 71:367-71.
- Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21: 377-83. doi: 10.1097/MED.000000000000089.
- Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical Thyroid Disease and Mortality in the Elderly: A Retrospective Cohort Study *Am J Med.* 2016; 129: 423-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.027. Epub 2015 Dec 20.
- Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 4325-31. doi: 10.1210/jc.2015-3074. Epub 2015 Sep 18.
- Glinoe D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ.* 2007; 335: 300-2.
- Brabant G, Peeters RP, Chan SY, Bernal J, Bouchard P, Salvatore D, Boelaert K, Laurberg P. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? *Eur J Endocrinol.* 2015 Jul;173(1):P1-P11. doi: 10.1530/EJE-14-1005. Epub 2015 Feb 3.
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, Martínez-Astorquiza T, Puig-Domingo M; el Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Med Clin (Barc).* 2012; 139: 509.e1-509.e11. doi: 10.1016/j.medcli.2012.06.004. Epub 2012 Sep 13.
- Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semergen.* 2015; 41: 315-23. doi: 10.1016/j.semerg.2014.12.011. Epub 2015 Feb 18.
- Anònim. Drugs of Choice from the Medical Letter, 14th Ed, 2001, pp. 31-55.
- Anònim. Treatment of atrial fibrillation. *Med Lett Drugs Ther.* 2014; 56: 53-8.
- Anònim. Axitinib (Inlyta) for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2012; 54: 47-8.
- Anònim. Drugs of Choice from the Medical Letter, 14th Ed, 2001, pp. 31-55.
- Anònim. Febuxostat: toxic epidermal necrolysis and severe hypersensitivity reactions added to the EU SPC. *Prescrire International.* 2015; 24: 153.
- Anònim. Drugs for Psychiatric Disorders. *Treat Guidel Med Lett.* 2013; 11: 53-64.
- Anònim. Drugs for Hypertensive Emergencies. *Med Lett Drugs Ther.* 1989; 31: 32-4.
- Anònim. Octreotide - A Synthetic Somatostatin. *Med Lett Drugs Ther.* 1989; 31: 66-8.
- Anònim. Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Melanoma (online only). *Med Lett Drugs Ther.* 2014; 56: e114-5.
- Anònim. Two New Drugs for Renal Cell Carcinoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2007; 49: 18-9.
- Anònim. Thalidomide. *Med Lett Drugs Ther.* 1998; 40: 103-4.
- Anònim. Addendum: Timing of Levothyroxine. *Med Lett Drugs Ther.* 2016; 58: 18.

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Nous informes i dictàmens:

- Olodaterol.** Tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.
- Bromur d'umeclidini/vilanterol.** Tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en pacients adults.
- Macitentan (Opsumit®).** Tractament de la hipertensió arterial pulmonar.

Recomanacions, avaluacions i guies

- Alternativa a la flufenazina. Diferències entre el naproxèn i el naproxèn sòdic. Ús de la ciprofloxacina en la mastitis puerperal durant la lactància.** Noves consultes publicades al CIM virtual del CedimCat, servei en línia de consultes de medicaments per a professionals.
- Pneumònia adquirida a la comunitat.** 3Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.
- El vertigen posicional paroxíctic benigne no s'ha de tractar de forma rutinària amb sedants vestibulars.** Recomanacions Essencial.
- En els malalts asmàtics adults, si la malaltia no està ben controlada, els beta-agonistes de llarga durada (LABA) no s'han de prescriure en monoteràpia. Sempre han d'anar associats a corticosteroides inhalats.** Recomanacions Essencial.
- L'ènema opac en el diagnòstic de patologia de còlon no s'ha d'utilitzar com a primera elecció en la sospita de càncer colorectal o d'altra patologia de còlon.** Recomanacions Essencial.
- Actualització de la taula d'ajust de dosi dels hipoglucemiants en pacients amb insuficiència renal.** CedimCat.

Seguretat en l'ús de medicaments

- La síndrome serotoninèrgica: un efecte advers que es pot prevenir. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- 15 anys després de la publicació de To err is human. Programa de prevenció d'errors de medicació de Catalunya: dades de 2015.** Butlletí d'Errors de Medicació de Catalunya.

Formació

- XVI Jornada d'Actualització Terapèutica.** Està dirigida principalment a professionals de l'atenció primària (metges, farmacèutics, farmacòlegs i infermeria) i es faran sessions a Manresa, Lleida, Barcelona, Tarragona i Girona.

Data de redacció: **Març 2016**

En el proper número: **Biosimilars en atenció primària**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica:

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la **INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

