

HIPOTIROIDISMO. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Joan Costa i Pagès

Médico y farmacólogo clínico
Miembro de la Comisión de Información Terapéutica.
Servicio Catalán de la Salud

Resumen

El hipotiroidismo es un trastorno frecuente debido a una inadecuada secreción de hormona tiroidea. En el hipotiroidismo franco (clínico) los niveles de hormona estimulante de la tiroides son altos y los de tiroxina libre son bajos. La mayoría de estos pacientes están sintomáticos. El hipotiroidismo subclínico, raramente sintomático, se caracteriza por niveles altos de hormona estimulante de la tiroides y niveles normales de tiroxina libre. Un 3-4% de los hipotiroidismos subclínicos pueden progresar al año a hipotiroidismo clínico. Las guías clínicas se basan en consideraciones fisiológicas y farmacológicas, y recomiendan la levotiroxina para su tratamiento. Los efectos adversos producidos por este fármaco son los propios de la sintomatología del hipertiroidismo. La necesidad de tratar el hipotiroidismo clínico es evidente, pero en cambio en la actualidad no son claras las evidencias para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Algunas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento cuando las cifras de hormona estimulante de la tiroides se encuentra por encima de 10 mU/L o tal vez ensayar durante unos pocos meses el tratamiento con levotiroxina cuando hay síntomas sugerentes de hipotiroidismo. Puede ser un reto llegar a reconocer el hipotiroidismo transitorio que no requiere tratamiento de por vida. Cuando la hormona estimulante de la tiroides se encuentra tan sólo ligeramente elevada, existe el riesgo de atribuir los síntomas inespecíficos a los resultados anómalos de laboratorio y de prescribir tratamiento innecesario.

Palabras clave

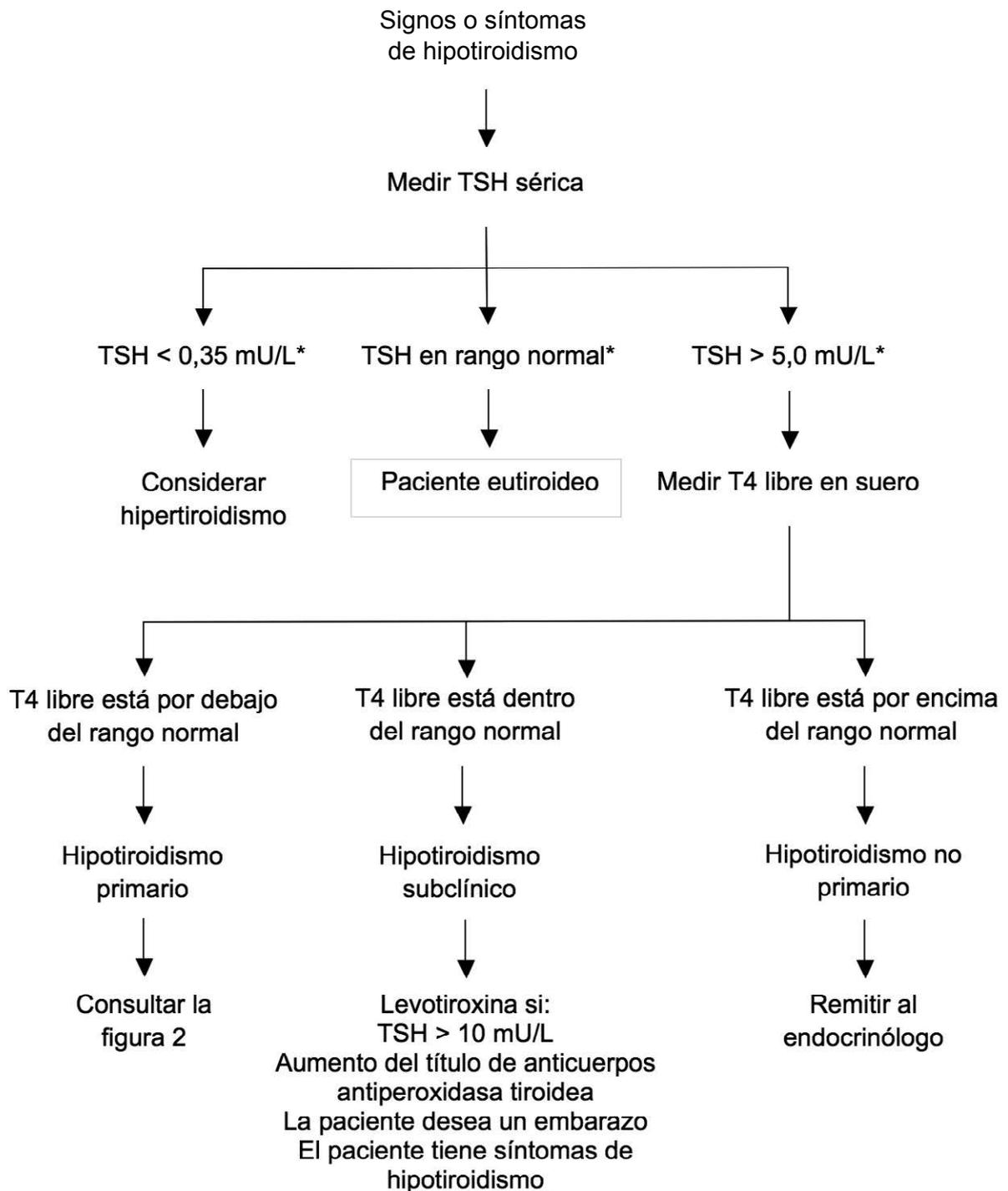
Hipotiroidismo, hormona estimulante de la tiroides (tirotropina o TSH), tiroxina, levotiroxina, triyodotironina.

Introducción

Se denomina hipotiroidismo a la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, como resultado de un fracaso primario de la glándula tiroidea o secundario a una insuficiente estimulación por el hipotálamo o la hipófisis. El hipotiroidismo puede ser subclínico o clínico. El hipotiroidismo subclínico (HS) incluye las situaciones asintomáticas en las que la concentración de tiroxina libre (T4) es normal y la de hormona estimulante de la tiroides (TSH) está por encima del límite superior de referencia (4,5 a 5,0 mU/L en no gestantes). Una TSH elevada, normalmente por encima de 10 mU/L, en combinación con una T4 libre por debajo los rangos normales caracteriza el hipotiroidismo clínico (HC).^{1,2} La medición de anticuerpos antitiroideos puede ayudar a establecer la causa de la disfunción, ya que es la etiología más frecuente de hipotiroidismo. Varios métodos analíticos pueden dar resultados dispares entre ellos y las pruebas de la función tiroidea pueden ser afectadas por fármacos y enfermedades intercurrentes. En este Boletín se harán consideraciones prácticas de diferentes aspectos relacionados con el manejo y tratamiento del hipotiroidismo. Véase la figura 1 sobre la evaluación del paciente ante la sospecha de hipotiroidismo.

El estudio británico Wickham determinó la historia natural de la patología tiroidea en una cohorte de pacientes seguidos durante 20 años. La incidencia de hipotiroidismo en mujeres fue de 3,5 ‰ personas/año, y en los hombres de 0,6 ‰ personas/año.⁵ La prevalencia del hipotiroidismo difiere en los estudios, es de 4,3% a 8,5% para el HS, y de 0,3% a 0,4% para el HC, en función de si se utiliza el rango superior de normalidad de la TSH de 4,5 mU/L o de 5 mU/L.² La incidencia de HS aumenta con la edad y hasta el 10% de las mujeres mayores de 60 años lo padecen.^{6,7} En las personas con HS, el riesgo de desarrollar HC se evalúa en las mujeres con una oportunidad relativa (odds ratio [OR]) = 8 [3-20] y en los

Figura 1. Evaluación ante la sospecha de hipotiroidismo^{2,3,4}



*Los rangos de referencia de la TSH pueden variar dependiendo del laboratorio. Las cifras utilizadas en esta figura pueden no coincidir con las del laboratorio de referencia; se deben considerar fruto de un consenso.²

hombres con una OR = 44 [19-104].⁵ Dependiendo de la fuente bibliográfica, de un 30% a un 50% de los pacientes inicialmente diagnosticados con HS progresarán a HC en un período de 10 a 20 años, 3-4% por año.⁸ En el HS, cuanto más altas son las cifras de TSH en el momento del diagnóstico, mayor es el riesgo de progresión a HC. Cuando las cifras de TSH se sitúan entre 12-15 mU/L, el 75% de los pacientes pueden desarrollar HC en 5-10 años.⁸ También se ha delimitado la transitoriedad del HS en un 30% de pacientes, y ésta es más probable cuando las cifras iniciales de TSH son menores a 10 mU/L.⁸

En un estudio realizado en Lleida los años 1994 y 1995, la prevalencia de hipotiroidismo fue del 3,48 (DE = ±1,7%), correspondiente a un 1,24% en HC y un 2,23% en HS.⁹ En un estudio efectuado en 2001 con datos de prescripción de hormona tiroidea, la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida era de 8,4‰ personas/día (IC 95%: 7,4-9,2), y la edad media de 60 años (DE = ±16,6). La distribución de la prevalencia por género era de 2,4‰ en hombres y 12,4‰ en mujeres, y por grupos de edad era en menores de 15 años de 3,6‰, entre 15 y 64 años de 6,8‰ y en mayores de 64 de 12,5‰. Las cifras más elevadas se encontraban en áreas rurales (Seu d'Urgell de 10,5‰) y las inferiores en áreas urbanas de Lleida (Eixample de 5,8‰, Balafia de 5,4‰).¹⁰ Aunque los períodos no son coincidentes, el hecho de que en este estudio se observen cifras inferiores a las obtenidas en el estudio poblacional, realizado en la misma zona, nos alerta de un posible infradiagnóstico de la enfermedad.

Consecuencias orgánicas del hipotiroidismo

El HC se asocia a un incremento de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, incluyendo hipercolesterolemia, hipertensión arterial y elevación de los niveles de homocisteína. Además, tanto el HS (especialmente en los adultos de edad inferior a 65 años) como el HC se han relacionado con un aumento del riesgo de mortalidad, derivado del incremento de la frecuencia de episodios cardiovasculares.¹¹

Este mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por enfermedad coronaria se ha constatado en pacientes con HS con niveles más altos de TSH, en particular en aquellos con unos valores de TSH superiores a 10 mU/L.¹²

También se asocia el HS con depresión.¹³ Las personas con HS pueden tener depresión refractaria tanto a fármacos antidepresivos como a la hormona tiroidea. Se ha descrito deterioro de la memoria, ansiedad, quejas somáticas y rasgos depresivos sin depresión en personas con HS.¹⁴ Todos estos aspectos

del HS y las consecuencias del HC, así como la efectividad de su tratamiento con levotiroxina (L-T4), han sido muy controvertidos.¹⁵

En un estudio de cohorte retrospectivo, efectuado por evaluar la asociación entre el hipotiroidismo y el hipertiroidismo subclínico y la mortalidad en las personas mayores, se concluyó que ambos se asociaron con un aumento significativo de la mortalidad, y esta asociación persistió en el análisis multivariante tanto para el HS con un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio [HR]*) = 1,68 [1,56-1,8] como para el hipertiroidismo subclínico con un HR = 1,93 [1,7-2,17]. En el estudio se concretó un valor umbral de la TSH (> 6,35 mU/L) para el aumento de la mortalidad en el HS, pero no en el hipertiroidismo subclínico.¹⁶

Un metanálisis revisó la literatura en relación con la enfermedad tiroidea, incluyendo HS y HC, hipertiroidismo, hipotiroxinemia aislada y el resultado específico de parto prematuro. Se incluyeron catorce estudios de cohortes y un estudio de casos y controles que implicaban a 2.532.704 participantes. La OR combinada de parto prematuro de las mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto en comparación con el grupo de referencia fue igual a 1,19 [1,12-1,26]. El HS y la hipotiroxinemia aislada no demostraron aumento significativo en la OR. El análisis de sensibilidad no cambió los resultados.¹⁷

Hipotiroidismo y embarazo^{18, 19, 20, 21}

¿Cuál es la prevalencia?

Los datos en embarazadas españolas son limitados. Éstos muestran una frecuencia de HC del 1,6% y de HS del 4,6-6,4%. La tiroiditis autoinmune está presente en el 55% de las mujeres con HS (TSH en suero 6-10 mU/L) y en más del 80% de las mujeres con HC (TSH en suero 11-200 mU/L). La principal causa de hipotiroidismo en el embarazo es la tiroiditis autoinmune crónica, si la toma de yodo es adecuada.

¿Cómo afecta el hipotiroidismo al embarazo?

Las mujeres con hipotiroidismo pueden concebir, si bien con tasas de infertilidad más altas y fracaso de fecundación *in vitro* más probable. El hipotiroidismo conlleva un mayor riesgo de complicaciones obstétricas tempranas y tardías, tales como aborto espontáneo, anemia, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta, retraso de crecimiento intrauterino, muerte fetal, parto prematuro, hemorragia postparto y admisión del bebé en la UCI neonatal (síndrome de distrés respiratorio). Las complicaciones obstétricas se han asociado tanto al HC como al HS. Aspecto controvertido, ya que los resultados de los estudios son entre ellos contradictorios. Si el hipotiroidismo materno es debido a tiroiditis au-

toimmune crónica, los bebés de las mujeres (no tratadas o subóptimamente tratadas) están en riesgo de déficits cognitivos clínicamente relevantes.

¿Cómo afecta el hipotiroidismo al bebé?

Los efectos perjudiciales dependen de la gravedad y la aparición precoz de una disponibilidad reducida de hormona tiroidea. El hipotiroidismo no diagnosticado (y no tratado) durante la primera mitad del embarazo se asocia a riesgo de un desarrollo neurológico pobre en la prole. Parece ser, también, que requiere una hipotiroxinemia prolongada.

¿Cómo afecta el déficit de yodo a la madre y al bebé?

En el déficit de yodo, las glándulas tiroideas materna y fetal se afectan desde el principio (hipotiroidismo materno en la etapa inicial de la gestación). El déficit grave de yodo conduce a cretinismo endémico (daño irreversible en el cerebro del feto).

En déficits menos graves de yodo, se ha demostrado disminución general de la función cognitiva de hasta 13,5 puntos de coeficiente intelectual. Este último punto es también un aspecto controvertido. Se debe garantizar una cantidad de yodo durante la gestación (250 µg/día). En nuestro entorno la sal yodada y, también, el consumo de leche contribuyen a una ingesta adecuada de yodo.

¿Cómo hay que manejar el hipotiroidismo durante el embarazo? (véase figura 2 y tabla 3)

El HC diagnosticado durante el embarazo requiere un tratamiento inmediato con L-T4.

Las directrices de la TES (*The American Endocrine Society*), tanto para las pacientes que presentan HS con anticuerpos negativos como para las que los tienen positivos, califican la evidencia para el tratamiento de pobre a aceptable, pero afirman que «los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales». Las directrices de la ATA (*American Thyroid Association*) y de la AAEC (*American Association of Clinical Endocrinologists*) también sugieren el tratamiento de todas las mujeres embarazadas con HS, independientemente del estado de los anticuerpos séricos cuando las concentraciones séricas de TSH superan los límites superiores específicos en el embarazo de 2,5 mU/L en el primer trimestre y 3,0 o 3,5 mU/L en los siguientes trimestres, respectivamente. Si bien una revisión reciente sugiere un enfoque más cauteloso.¹⁹

En todas estas recomendaciones, también hay consenso en que el HS debe ser tratado con levotiroxina, antes de la concepción y durante el primer trimestre, si hay concentraciones de TSH superiores a 2,5 mU/L y niveles circulantes normales de T4. También hay acuerdo en mantener los niveles de TSH inferiores a 2,5 mU/L en las mujeres que planean un embarazo si presentan anticuerpos tiroideos positivos.

Para más concreción respecto al enfoque terapéutico en otras disfunciones tiroideas durante el embarazo se puede consultar la publicación referenciada como cita bibliográfica número 21.

Tabla 1. Fármacos comercializados en nuestro entorno que pueden producir hipotiroidismo

Fármaco	Observaciones
Aldesleukina * ²²	El hipotiroidismo es un efecto adverso considerado muy frecuente con este fármaco.
Amiodarona * ²³	Puede producir hipotiroidismo y también hipertiroidismo.
Axitinib * ²⁴	Efectos adversos similares a sorafenib, pero el hipotiroidismo es más frecuente con axitinib.
Bexaroteno * ²⁵	Se debe supervisar la función tiroidea una vez al mes durante el tratamiento.
Febuxostat * ²⁶	
Interferón *	Puede producir hipotiroidismo y también hipertiroidismo.
Ipilimumab *	Puede producir en pacientes tratados hipotiroidismo e hipertiroidismo con una frecuencia del 2%.
Litio * ²⁷	El hipotiroidismo puede darse en tratamientos con litio a largo plazo y puede contribuir a exacerbaciones de la enfermedad bipolar.
Nitroprusiato * ²⁸	La infusión prolongada o demasiado rápida de nitroprusiato puede causar hipotiroidismo.
Octreotida * ²⁹	
Orlistat * ⁸	Puede provocar hipotiroidismo o disminuir su corrección cuando orlistat se administra al mismo tiempo que la L-T4. Ésta puede requerir un ajuste de dosis si se administran simultáneamente.
Pembrolizumab * ³⁰	Puede provocar hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis en los pacientes tratados.
Sunitinib * ³¹	
Talidomida * ³²	

* Acceso a la ficha técnica del fármaco señalado el 21 de marzo de 2016.

Hipotiroidismo producido por fármacos

En la tabla 1 se muestran algunos de los fármacos vinculados con la producción de hipotiroidismo.

Sustancias medicinales que pueden interferir en el diagnóstico / evaluación de los niveles de TSH

En la tabla 2 se describe el efecto de algunas sustancias sobre los niveles de TSH.

Tratamiento del hipotiroidismo

La terapéutica del hipotiroidismo consiste en el tratamiento sustitutivo de la hormona tiroidea con levotiroxina (L-T4), ya que tiene una buena absorción por vía oral (70-80%). Su tiempo de semivida de aproximadamente 7 días permite, con una administración única diaria, alcanzar un estado de equilibrio suficiente para garantizar concentraciones tisulares para la deiodinación periférica de la T4 biológicamente inactiva a triyodotironina activa (T3).

La L-T4 tiene un estrecho índice terapéutico. La dosis sustitutiva habitual en el HC es de 1,6 a 1,8 µg/kg/día. La dosis inicial depende de la edad y de la existencia o no de factores de riesgo cardíaco, especialmente enfermedad coronaria (véase figura 2 y tabla 3).³

Los requerimientos de dosis de L-T4 son más bajos en el HS que en el HC, y las dosis iniciales para normalizar la TSH deben ser también menores (véase tabla 3).

La L-T4 se debe tomar en ayunas, con un vaso lleno de agua, 60 minutos antes del desayuno. Una forma alternativa de tomar el medicamento, que puede beneficiar a algunos pacientes, es hacerlo de manera habitual al acostarse, como mínimo 3 horas después de la última comida.³³

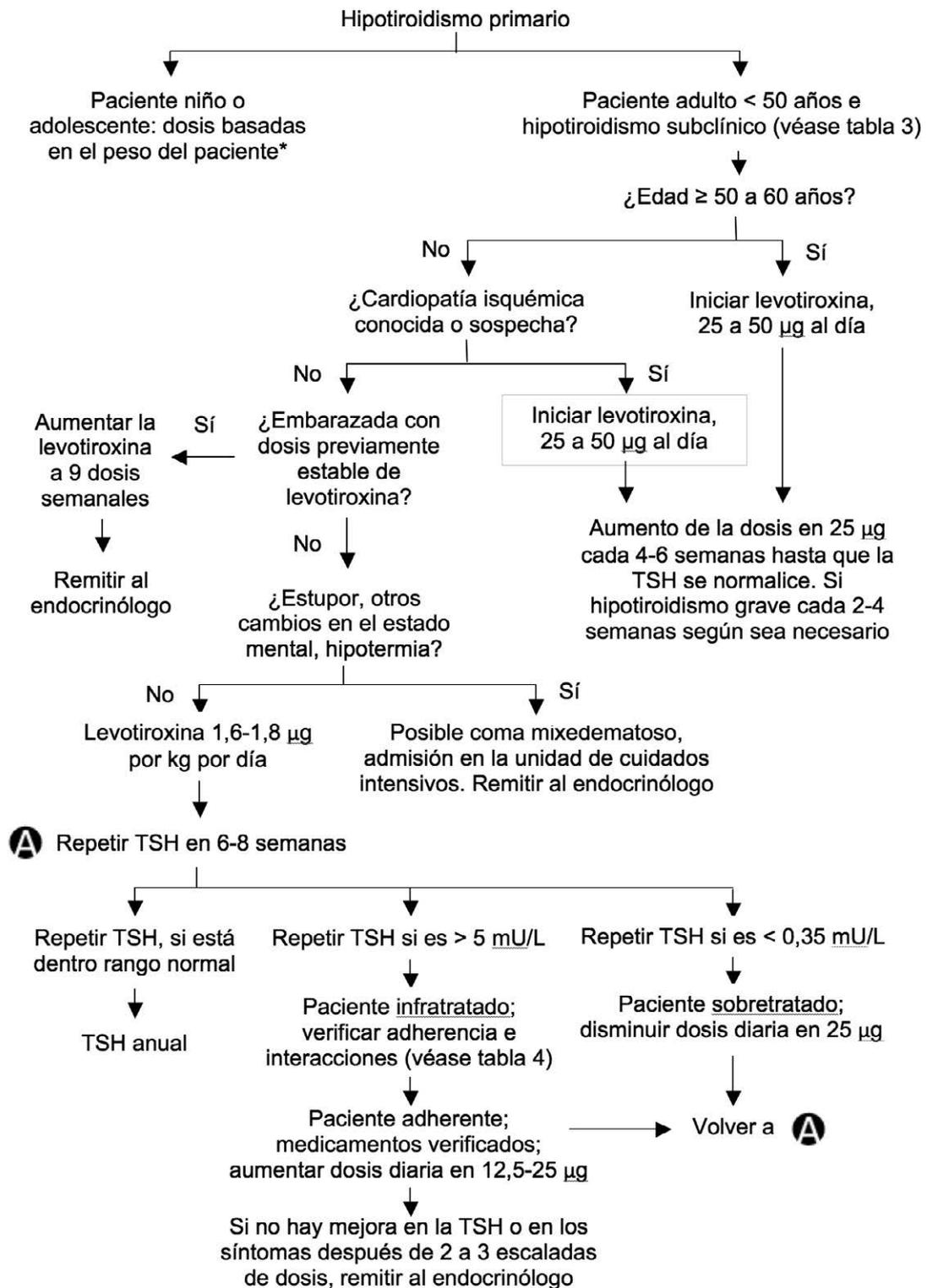
Otros fármacos, incluyendo cationes polivalentes, como hierro o calcio, y los alimentos (soja, fibra, café) pueden interferir con la absorción o el metabolismo de L-T4. Algunos fármacos que interaccionan con la L-T4 se enumeran en la tabla 4.

En nuestro entorno hay cuatro marcas de L-T4 comercializada con diferentes presentaciones. En la práctica clínica, en general, es recomendable utilizar la misma marca o genérico para un paciente durante todo el tratamiento. La levotiroxina se considera como no intercambiable, al ser de estrecho margen terapéutico y posibilitar que pequeñas diferencias en su biodisponibilidad provoquen variabilidad en sus niveles plasmáticos y el paciente pueda situarse fuera del rango terapéutico recomendable. Es conveniente revisar los niveles de TSH alrededor de 6 semanas, o en ocasiones antes, después de cualquier cambio en la formulación de L-T4.

Tabla 2. Efectos de algunas sustancias sobre los niveles de TSH²

Aumentan los niveles de TSH	Disminuyen los niveles de TSH
- Anfetamina (dexanfetamina, lisdexanfetamina)	- Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina)
- Interleucina-2	- Análogos de la hormona tiroidea
- Metoclopramida	- Análogos somatostatina (octreotida, lanreotida)
- Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	- Bexaroteno
- Ritonavir	- Corticosteroides
	- Dopamina
	- Interleucina-6
	- Metformina
	- Opioides (p. ej. heroína)

Figura 2. Tratamiento del hipotiroidismo primario^{2, 3, 4}



* http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39795/FT_39795.pdf o cualquier otra ficha técnica de cualquier otro de los productos comercializados de levotiroxina.

Tabla 3. Dosis recomendadas de levotiroxina para el tratamiento del hipotiroidismo en adultos^{2, 3, 4, 21}

Tipo de paciente	Dosificación
Pacientes (no embarazadas)	Dosis inicial 1,6-1,8 µg/kg/día
Pacientes ancianos; pacientes con cardiopatía isquémica conocida o sospechada	Dosis inicial 25-50 µg/día; aumentar en 25 µg/día cada 3-4 semanas hasta alcanzar la dosis plena substitutiva
Pacientes embarazadas con dosis estable previa	Aumentar a 9 dosis semanales (1 dosis extra, 2 días de la semana) cuando se tenga conocimiento del embarazo; remitir al endocrinólogo
Pacientes embarazadas no tratadas previamente	
TSH = ≥ 2,5 - < 5 mU/L	25-50 µg/día
TSH = 5 - 8 mU/L	50-75 µg/día
TSH = > 8 mU/L	75-100 µg/día
Pacientes con hipotiroidismo subclínico*	TSH < 10 mU/L: 50 µg/día, y aumentar en 25 µg/día cada 6 semanas hasta TSH = 0,35-5,0 mU/L TSH ≥ 10 mU/L: 1,6 µg/kg/día

* La relación riesgo beneficio es favorable en pacientes menores de 65-70 años con cifras de TSH > 10 mU/L. Parece razonable ensayar el tratamiento durante 3 meses en pacientes que presentan cifras de TSH elevadas en dos determinaciones separadas en unos meses y síntomas de hipotiroidismo. Cuando los niveles de TSH son elevados, pero < 10 mU/L con uno o dos signos o síntomas de hipotiroidismo, no es necesario establecer tratamiento.

Efectos indeseables de la L-T4

Los efectos adversos de la L-T4 son los mismos que los signos y síntomas del hipertiroidismo y, en general, son causados por una dosis excesiva. Puede causar palpitaciones, temblor, ansiedad, pérdida de peso, taquicardia y aumento de la frecuencia de las deposiciones. En pacientes con cardiopatía, la L-T4 puede inducir arritmias cardiacas, angina de pecho o infarto de miocardio. El hipertiroidismo iatrogénico puede causar fibrilación auricular, sobre todo en pacientes de edad avanzada, y puede dar lugar a osteoporosis.³

Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo sintomático^{2, 4, 8}

Reconocimiento y valoración de la existencia de síntomas

Los signos y síntomas del hipotiroidismo tienden a ser más sutiles y menos específicos que los del hipertiroidismo. En el hipotiroidismo, la sequedad de piel, la sensibilidad al frío, la fatiga, los calambres musculares, los cambios en la voz y el estreñimiento son algunos los más comunes.

Típicamente asociados con el HC lo son el aumento de peso y los incrementos en las cifras de colesterol, y son menos frecuentes el síndrome del túnel carpiano, la apnea del sueño, la hiperplasia pituitaria, que puede ocurrir con hiperprolactinemia o sin y galacto-

rrrea, y la hiponatremia que puede suceder después de varias semanas del inicio del HC grave.

La prueba de laboratorio más fiable para el diagnóstico de hipotiroidismo periférico son unos niveles elevados de TSH en sangre. No hay consenso sobre las cifras, pero se consideran elevados los niveles superiores a 4,5-5,0 mU/L en no gestantes. Los niveles de TSH aumentan con la edad, a partir de los 80 años tan sólo se consideran elevados si son > 7 mU/L.

Si en una primera prueba analítica se encuentran niveles elevados de TSH, es necesario confirmar de nuevo el hallazgo después de 1 a 3 meses, y medir la T4 libre al mismo tiempo. En estudios previos en pacientes con valores de TSH por encima de 10 mU/L, se ha demostrado que un 30% normalizan las cifras en una segunda evaluación y el porcentaje puede llegar a un 60% en aquellos pacientes en que la TSH inicial se situaba entre 5,5 y 10 mU/L.

Las elevaciones de TSH también se pueden ver en pacientes sin hipotiroidismo que se recuperan de patologías graves.

Se debe hacer distinción entre hipotiroidismo mínimamente sintomático e hipotiroidismo subclínico asintomático

Los signos y síntomas del hipotiroidismo son a menudo no específicos, por lo que hacen difícil la discriminación. Las manifestaciones del hipotiroidismo dependen del grado de déficit hormonal y de la rapidez de su instauración. Generalmente, los síntomas se toleran mejor cuando el hipotiroidismo se desarrolla de forma gradual.

Tabla 4. Algunas interacciones farmacológicas con levotiroxina (L-T4)^{2, 3, 8}

Fármaco	Efecto	Mecanismo	Manejo
Amiodarona	Disminución del efecto de L-T4	Amiodarona inhibe la conversión de T4 endógena y T4 suplementada a T3 por disminución de la actividad de la D2 deiodinasa	Monitorización de la función tiroidea
Andrógenos	Requerimientos L-T4 disminuidos	Disminución de las concentraciones de TBG, que comporta un aumento de T4 libre	Ajustar las dosis de L-T4 si se inicia o se suspende el tratamiento con andrógenos
Antiácidos	Disminución del efecto de L-T4	Absorción disminuida debido a un incremento del pH gástrico y/o quelación	Tomar L-T4 2 horas después de los antiácidos; monitorización de la función tiroidea
Anticoagulantes orales (acenocumarol y warfarina)	Efecto anticoagulante aumentado	El catabolismo de los factores de coagulación aumenta en el hipertiroidismo	Monitorización del INR ¹ ; ningún efecto cuando los pacientes son eutiroideos con L-T4 estable
Calcio y magnesio, sales de	Disminución del efecto de L-T4	Disminución de la absorción debido a la unión de L-T4 en el intestino	Tomar L-T4 2 horas antes o 4-6 horas después
Carbamazepina	Disminución de las concentraciones totales y libres de T3 y T4	Artefacto de los reactivos de ensayo de la hormona tiroidea libre disponibles en el mercado	Monitorización de la función tiroidea; los pacientes pueden ser eutiroideos a pesar de las concentraciones tiroideas séricas inferiores; la TSH sérica puede ser más fiable que la T4 libre
Ciprofloxacino	Disminución del efecto de L-T4	Posible disminución de la absorción; posible aumento de la TBG	Separar como mínimo su toma 6 horas; monitorización de la función tiroidea
Digoxina	Disminución del efecto de digoxina	Probablemente metabolismo de la digoxina aumentado	Puede ser necesario aumentar la dosificación de digoxina cuando se inicia L-T4
Estrógenos ²	Requerimientos L-T4 aumentados	Aumento de concentraciones de la TBG, que comporta una disminución de T4 libre	Las dosis de L-T4 pueden requerir ajuste si se inicia o se suspende el tratamiento con estrógenos; monitorización de la función tiroidea
Fenobarbital	Disminución del efecto de L-T4	Metabolismo hepático aumentado de T3 y T4	Monitorización de la función tiroidea
Fenitoína	Disminución de las concentraciones totales y libres de T3 y T4	Artefacto de los reactivos de ensayo de la hormona tiroidea libre disponibles en el mercado	Monitorización de la función tiroidea; los pacientes pueden ser eutiroideos a pesar de las concentraciones tiroideas séricas inferiores; la TSH sérica puede ser más fiable que la T4 libre
Hierro	Disminución del efecto de L-T4	Disminución de la absorción debido a la unión de L-T4 en el intestino	Separar como mínimo su toma 4 horas; monitorización de la función tiroidea
Inhibidores de la bomba protónica	Disminución del efecto de L-T4	Absorción disminuida debido a un incremento del pH gástrico	Separar como mínimo su toma 2-4 horas; monitorización de la función tiroidea
Inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib y sunitinib)	Disminución del efecto de L-T4 en pacientes posttiroidectomizados	Posible aumento de la conversión de T3 a iT3 debido al aumento de D3 deiodinasa y/o disminución del transporte de hormona tiroidea	Monitorización de la función tiroidea; los pacientes posttiroidectomizados pueden requerir dosis mayores de L-T4
Orlistat	Disminución del efecto de L-T4	Disminución de la absorción debido a la unión de L-T4 en el intestino	Separar como mínimo su toma 4 horas; monitorización de la función tiroidea
Quetiapina	Disminución del efecto de L-T4	Disminución de las concentraciones totales y libres de T4, T3 e iT3	El significado clínico no está claro; monitorización de la función tiroidea
Raloxifeno	Disminución del efecto de L-T4	Probable disminución de la absorción debido a la unión con raloxifeno de L-T4 en el intestino	Tomarlo tan separado como sea posible; tomándolo con un intervalo de 12 horas evita la interacción; monitorización de la función tiroidea
Rifampicina (y rifabutina)	Disminución del efecto de L-T4	Probable aumento del metabolismo	Monitorización de la función tiroidea
Quelantes de los ácidos biliares (colestiramina, colesevelam y colestipol)	Disminución del efecto de L-T4	Disminución de la absorción (colestiramina dobla la excreción fecal de L-T4)	Separar como mínimo su toma 5 horas; monitorización de la función tiroidea
Sertralina	Posible disminución de concentraciones séricas de T4 libre	Aumento del metabolismo hepático con TSH aumentada	El significado clínico no está claro; monitorización de la función tiroidea
Sevelámero	Disminución del efecto de L-T4	Disminución de la absorción debido a la unión de L-T4 en el intestino	Tomar L-T4 como mínimo 1 hora antes o 3 horas después del sevelámero; monitorización de la función tiroidea
Somatotropina	Posible disminución de concentraciones séricas de T4 libre	Aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 que puede reducir las concentraciones en suero de T4 y aumentar las de T3	Monitorización de la función tiroidea
Sucralfato	Posible disminución del efecto de L-T4	Probable disminución de la absorción debido a la unión de L-T4 en el intestino	Tomar L-T4 como mínimo 2 horas antes o 6 horas después de sucralfato; monitorización de la función tiroidea

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

¹Solamente en hipertiroidismo iatrogénico.

²Basado en un estudio de tratamiento sustitutivo en mujeres postmenopáusicas. Se desconoce el efecto de los contraceptivos orales.

En lugar de iniciar el tratamiento a la más mínima elevación de la TSH, es preferible verificar la posible relación entre los síntomas del paciente y los resultados del laboratorio, el curso probable de estos síntomas y el riesgo potencial de si la decisión es no tratar.

Un reto importante es reconocer la patología transitoria que no requiere tratamiento o sólo tratamiento a corto plazo.

Se debe tratar el hipotiroidismo sintomático confirmado

Los adultos que tienen signos y síntomas de hipotiroidismo y concentraciones de TSH por encima de 10 mU/L en dos determinaciones consecutivas es necesario que reciban levotiroxina para mejorar los síntomas y prevenir la progresión.

A menudo el tratamiento es a largo plazo para suplir la secreción endógena inadecuada de la tiroides. Sin embargo, el hipotiroidismo en ocasiones es transitorio, y, en este caso, se puede intentar la retirada del tratamiento después de unos meses y después de las siguientes situaciones: parto en los seis meses previos, tratamiento reciente con I-131, tiroidectomía parcial o episodio reciente de tiroiditis subaguda. Véase las dosis de levotiroxina para las diferentes situaciones en el apartado previo del texto llamado "Tratamiento del hipotiroidismo", en la figura 2 y en la tabla 3.

Se debe hacer monitorización del tratamiento con levotiroxina

La monitorización del tratamiento con levotiroxina incluye descartar la sobredosificación (hipertiroidismo) o infradosificación (reaparición de la sintomatología).

Los síntomas de sobredosificación incluyen: alteraciones cardíacas (taquicardia, palpitaciones, arritmia y dolor anginoso), alteraciones de la esfera neurológica (cefalea, agitación, insomnio y temblor), debilidad muscular, falta de tolerabilidad al calor, sudoración, pérdida de peso, diarrea e hiperglucemia.

Debido al largo tiempo de semivida de la levotiroxina es recomendable esperar de 6 a 8 semanas antes de verificar el impacto de las modificaciones de su dosis sobre los aspectos clínicos y analíticos.

Si, después de este intervalo, las concentraciones de TSH no se sitúan dentro del rango de normalidad, se debe aumentar o reducir la dosis diaria en 12,5-25µg.

Una vez estabilizadas las dosis necesarias de levotiroxina para aliviar los síntomas y mantener niveles normales de TSH (o quizá ligeramente más elevados en los pacientes más ancianos), se recomienda la monitorización anual o un par de veces al año de la TSH.

Si no se alcanza la normalización de los niveles de TSH mediante la levotiroxina, hay que buscar la causa antes de modificar la dosis. Las explicaciones posibles podrían ser: la toma del medicamento próximo a las ingestas alimentarias (absorción disminuida); interacciones con otros medicamentos prescritos al paciente (calcio, hierro e inhibidores de la bomba protónica) o ingeridos como automedicación; falta de cumplimiento, o utilización de un preparado comercial diferente al previamente prescrito.

Si las concentraciones de TSH están ligeramente por encima o por debajo del rango normal del laboratorio, en un paciente asintomático, es necesario confirmar este resultado con una nueva analítica, antes de modificar un tratamiento que previamente se había confirmado como adecuado.

No hay que tratar sistemáticamente a todos los pacientes con una cifra de TSH elevada

La relación riesgo-beneficio del tratamiento con levotiroxina es incierta en adultos con niveles altos de TSH y una concentración de T4 libre normal que no presentan una clínica franca de hipotiroidismo.

La relación riesgo-beneficio parece favorable en pacientes por debajo de los 65-70 años de edad cuando las concentraciones de TSH están por encima de 10 mU/L en dos analíticas consecutivas separadas varios meses.

Parece razonable proponer un tratamiento de prueba con levotiroxina en pacientes que presentan elevaciones de los niveles de TSH en dos muestras separadas pocos meses y síntomas de hipotiroidismo.

Cuando los niveles de TSH son elevados (pero menos de 10 mU/L) en pacientes con uno o dos signos o síntomas de hipotiroidismo, no es necesario el tratamiento con levotiroxina. En este caso, el riesgo de progresión a hipotiroidismo sintomático justifica la monitorización de los pacientes para evaluar la aparición de nuevos síntomas de hipertiroidismo y también la evaluación una vez al año de los niveles de TSH.

Bibliografía

1. Lucas Martín AM, Foz Sala M, Sanmartí Sala A, Bueno Jiménez C. Enfermedades de la glándula tiroidea. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna, 16 ed. Barcelona: Elsevier España SL. 2009.
2. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, 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.
3. Anónimo. Drugs for Hypothyroidism. Med Lett Drugs Ther. 2015; 57: 148-50.
4. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician. 2012; 86: 244-51.
5. 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.
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-33.
7. 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.
8. Anónimo. Hypothyroidism in adults. Levothyroxine if warranted by clinical and laboratory findings, not for simple TSH elevation. Prescrire Int. 2015; 24: 241-4, 246.
9. Gascó Eguiluz E, Serna Arnaiz MC, Vázquez Torquet A, Peremiquel Luch M, Ibarz Excuer M, Serra y Majem L. Prevalencia de trastorno de la función tiroidea en la provincia de Lleida. Aten Primaria. 1999; 24: 475-9.
10. Serna Arnaiz MC, Galván Santiago L, Gascó 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 Pública. 2003; 77: 405-10.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21: 377-83. doi: 10.1097/MED.000000000000089.
16. 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.
17. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Junior 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.
18. Glinoeir D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. BMJ. 2007; 335: 300-2.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Anónimo. Drugs of Choice from the Medical Letter, 14th Ed, 2001, pp. 31-55.
23. Anónimo. Treatment of atrial fibrillation. Med Lett Drugs Ther. 2014; 56: 53-8.
24. Anónimo. Axitinib (Inlyta) for Advanced Renal Cell Carcinoma. Med Lett Drugs Ther. 2012; 54: 47-8.
25. Anónimo. Drugs of Choice from the Medical Letter, 14th Ed, 2001, pp. 31-55.
26. Anónimo. Febuxostat: toxic epidermal necrolysis and severe hypersensitivity reactions added to the EU SPC. Prescrire International. 2015; 24: 153.
27. Anónimo. Drugs for Psychiatric Disorders. Treat Guidel Med Lett. 2013; 11: 53-64.
28. Anónimo. Drugs for Hypertensive Emergencies. Med Lett Drugs Ther. 1989; 31: 32-4.
29. Anónimo. Octreotide - A Synthetic Somatostatin. Med Lett Drugs Ther. 1989; 31: 66- 8.
30. Anónimo. Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Melanoma (online only). Med Lett Drugs Ther. 2014; 56: e114-5.
31. Anónimo. Two New Drugs for Renal Cell Carcinoma. Med Lett Drugs Ther. 2007; 49: 18-9.
32. Anónimo. Thalidomide. Med Lett Drugs Ther. 1998; 40: 103-4.
33. Anónimo. Addendum: Timing of Levothyroxine. Med Lett Drugs Ther. 2016; 58: 18.

A un clic...

Armonización farmacoterapéutica

Nuevos informes y dictámenes:

- Olodaterol.** Tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Bromuro de umeclidinio/vilanterol.** Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes adultos.
- Macitentan (Opsumit®).** Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- Alternativa a la flufenazina. Diferencias entre el naproxeno y el naproxeno sódico. Uso de ciprofloxacino en la mastitis puerperal durante la lactancia.** Nuevas consultas publicadas en el CIM virtual del CedimCat, servicio en línea de consultas de medicamentos para profesionales.
- Neumonía adquirida en la comunitat. 3Clics.** Atención primaria basada en la evidencia. Institut Català de la Salut.
- El vértigo posicional paroxístico benigno no se debe tratar de forma rutinaria con sedantes vestibulares.** Recomendaciones Esencial.
- En los enfermos asmáticos adultos, si la enfermedad no está bien controlada, los beta-agonistas de larga duración (LABA) no se deben prescribir en monoterapia. Siempre deben ir asociados a corticosteroides inhalados.** Recomendaciones Esencial.
- El enema opaco en el diagnóstico de patología de colon no debe utilizarse como primera elección en la sospecha de cáncer colorrectal o de otra patología de colon.** Recomendaciones Esencial.
- Actualización de la tabla de ajuste de dosis de los hipoglucemiantes en pacientes con insuficiencia renal.** CedimCat.

Seguridad en el uso de medicamentos

- El síndrome serotoninérgico: un efecto adverso que se puede prevenir. Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- 15 años después de la publicación de To err is human. Programa de prevención de errores de medicación de Cataluña: datos de 2015.** Butlletí d'Errors de Medicació de Catalunya.

Formación

- XVI Jornada d'Actualización Terapéutica.** Está dirigida principalmente a profesionales de atención primaria (médicos, farmacéuticos, farmacólogos y enfermería) y se realizarán sesiones en Manresa, Lleida, Barcelona, Tarragona y Girona.

Fecha de redacción: **Marzo 2016**

En el próximo número: **Biosimilares en atención primaria**

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 Madridejos, 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**

