



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 14, núm. 4, 2002. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

Hipertiroïdisme: malaltia de Graves

I també:
Fentanil oral transmucosa

L'hipertiroïdisme és conseqüència de l'augment patològic de la secreció d'hormones tiroïdals. Cursa amb símptomes com nerviosisme, irritabilitat, insomni, intolerància a la calor, sudoració, palpitations, dispnea, fatiga, pèrdua de pes amb augment de la gana, i signes com taquicàrdia sinusal, fibril·lació auricular i tremolor, entre d'altres. La causa més freqüent (60-80%) és la malaltia de Graves, la qual és causada per anticossos que estimulen la glàndula tiroïdes. A més de donar lloc a símptomes d'hipertiroïdisme, la malaltia de Graves es manifesta clínicament per la presència de goll difús, oftalmopatia i dermopatia localitzada. Altres causes d'hipertiroïdisme són el goll nodular tòxic, l'hipertiroïdisme iatrogènic (en pacients tractats amb tiroxina o amb amiodarona), la tiroïditis, el càncer de tiroïdes i malalties no tiroïdals (*N Engl J Med*, 343, 1236-1248, 2000).

El diagnòstic de l'hipertiroïdisme es confirma per la detecció de concentracions plasmàtiques reduïdes de tirotròpina (TSH) i un augment de les d'hormones tiroïdals (tiroxina i, eventualment, triiodotironina). Quan es detecta una TSH baixa, però amb hormones tiroïdals normals, cal sospitar un hipertiroïdisme subclínic. En aquests casos, la causa més freqüent és iatrogènica; en pacients d'edat avançada s'ha associat a un augment de la

mortalitat cardiovascular (*Lancet*, 358, 861-865, 2001).

L'hipertiroïdisme es pot tractar amb fàrmacs antitiroïdals, amb iode radioactiu o amb cirurgia (tiroïdectomia subtotal). El seu ús varia segons els països, així per exemple, el iode radioactiu és molt emprat als Estats Units, i els antitiroïdals són més utilitzats a d'altres països. L'objectiu del tractament és normalitzar la funció tiroïdal i mantenir el pacient eutiroidal. Els antitiroïdals estan indicats en el tractament de l'hipertiroïdisme de qualsevol causa; també s'utilitzen per assolir un estat d'eutiroidisme en els pacients candidats a cirurgia. En alguns casos es poden associar amb iode radioactiu (*Lancet*, 349, 339-343, 1997).

Els fàrmacs antitiroïdals són **carbimazol**, **metimazol** (metabòlit actiu del carbimazol, també anomenat **tiamazol**), i **propiltiouracil** (no comercialitzat a Espanya). Inhibeixen la síntesi d'hormones tiroïdals. El tractament s'acostuma a iniciar amb dosis altes (per ex., 20-60 mg al dia de carbimazol, o bé 10-40 mg al dia de metimazol), fins que s'assoleix un estat d'eutiroidisme (al cap d'1-2 mesos); la dosi de manteniment de carbimazol o de metimazol és de 5 a 15 mg al dia per via oral. S'ha de vigilar la funció tiroïdal, per comprovar si

la remissió es manté (les recurrències són més freqüents en el primer any). L'hipertiroidisme lleu o moderat cedeix en 6 a 18 mesos de tractament, però en pacients amb hipertiroidisme greu o recurrent, cal procedir a l'ablació (amb iode radioactiu o amb cirurgia) després que s'hagi assolit l'eutiroidisme. En cas de malaltia de Graves es poden mantenir dosis altes d'antitiroïdals, per tal de reduir les recurrències, i associar tiroxina (100-150 µg al dia), per evitar l'hipotiroidisme. Prop d'un 30-40% de pacients amb malaltia de Graves tractats amb un fàrmac antitiroïdal es manté eutiroidal 10 anys després de suspendre'n l'administració. Atesa aquesta taxa baixa de remissió, a diversos centres es recomana un tractament complet només amb antitiroïdals en pacients de menys de 50 anys amb un primer episodi de la malaltia de Graves; en els pacients més grans amb un primer episodi, els que presenten una recurrència i en cas de goll nodular tòxic, els antitiroïdals s'administren abans del tractament definitiu. A més d'hipotiroidisme, els antitiroïdals poden produir trastorns gastrointestinals, erupcions cutànies, artràlgies, hepatitis i agranulocitosi, els quals són més freqüents durant les primeres setmanes de tractament. L'agranulocitosi, tot i que rara, és un efecte greu; cal interrompre el tractament si el pacient presenta febre, odinofàgia o úlceres bucals, i fer un hemograma urgent (*BMJ*, 297, 262-265, 1988; *Adv Drug React Bull*, 210, 803-806, 2001).

El **iodo** radioactiu es considera d'elecció en cas de recurrència de la malaltia de Graves i de goll nodular tòxic. Alguns autors el recomanen en pacients de més de 50 anys amb un primer episodi de la malaltia de Graves, perquè en aquest grup una recurrència augmenta el risc de fibril·lació auricular. Està contraindicat en nens, durant la gestació i durant la lactància. El seu principal efecte advers és l'hipotiroidisme. S'ha suggerit que pot empitjorar l'oftalmopatia de la malaltia de Graves, sobretot en fumadors. El tractament **quirúrgic** s'acostuma a reservar per als pacients amb hipertiroidisme greu, amb goll gran o amb un nòdul únic.

En l'hipertiroidisme durant la **gestació** es recomana un antitiroïdal, a la dosi mínima eficaç, i amb una supervisió estreta dels nivells d'hormones tiroïdals, per tal de minimitzar els riscos d'hipotiroidisme i goll fetal (*Med Clin [Barc]*, 112, 236. 1999). La tiroïdectomia bilateral subtotal pot ser una opció en pacients seleccionades (*Drug Saf*, 23, 229-244, 2000).

En el tractament de les manifestacions perifèriques de l'hipertiroidisme també poden ser útils els **bloquejadors β-adrenèrgics**, com el **propranolol** (10-40 mg, 3-4 vegades al dia). Estan indicats sobretot per al tractament simptomàtic inicial, quan s'espera un diagnòstic o un tractament definitiu, o a l'inici d'un tractament amb antitiroïdals. Poden produir bradicàrdia, hipotensió, insomni, impotència, símptomes gastrointestinals, broncospame i bloqueig auriculoventricular. Estan contraindicats en cas d'asma i bronquitis crònica amb broncospasme i de bloqueig auriculoventricular. En pacients amb hepatopatia concomitant cal reduir-hi la dosi de propranolol.

El tractament de l'**oftalmopatia** de la malaltia de Graves és difícil, perquè es considera una manifestació independent de l'hipertiroidisme. En cas d'oftalmopatia lleu, molts pacients no necessiten un tractament específic i milloren amb mesures com deixar de fumar, evitar la llum i la pols, llàgrimes artificials i pomades lubricants a la nit per evitar la irritació. En pacients amb afectació moderada o greu, pot caldre l'administració de dosis altes de corticoides per via sistèmica o la radioteràpia de l'òrbita (*Lancet*, 355, 1505-1509, 2000).

Conclusió

Abans d'iniciar el tractament d'una malaltia tiroïdal, cal fer un diagnòstic acurat i esbrinar-ne la causa. L'objectiu del tractament és assolir i mantenir un estat eutiroidal; cal vigilar regularment la funció tiroïdal. Els fàrmacs antitiroïdals estan indicats en el tractament de l'hipertiroidisme de qualsevol causa i per aconseguir un estat d'eutiroidisme en els pacients amb hipertiroidisme greu o recurrent abans del tractament amb cirurgia o amb iode radioactiu; se'ls considera d'elecció en pacients de menys de 50 anys amb un primer episodi de la malaltia de Graves. El iode radioactiu es recomana en els pacients de més de 50 anys amb un primer episodi de la malaltia de Graves, en cas de recurrència de la malaltia i en cas de goll nodular tòxic. Per al tractament de les manifestacions perifèriques de l'hipertiroidisme també poden ser útils els bloquejadors β-adrenèrgics.

Fentanil oral transmucosa

Per al tractament del dolor oncològic crònic, els analgèsics d'elecció són els opiacis administrats de manera pautaada i a intervals regulars (*Br J Cancer*, 84, 587-593, 2001). No obstant, una proporció variable de pacients presenten exacerbacions paroxístiques i transitòries de dolor (dolor irruptiu) d'uns 30 min de durada entre les dosis de l'opiaci (*Pain*, 81, 129-134, 1999). Quan això succeeix, es recomana administrar una dosi de rescat de morfina oral d'alliberació ràpida (d'un 30 a un 100% de la dosi habitualment administrada en cada interval). No obstant, l'inici de l'efecte i el seu pic màxim són massa retardats (20-30 i 40-60 min, respectivament).

Recentment s'ha comercialitzat el fentanil oral transmucosa (Actiq®) per al tractament de les **exacerbacions transitòries de dolor (dolor irruptiu)** en pacients amb càncer i dolor crònic que ja reben tractament de manteniment amb opiacis durant un mínim de 3 setmanes. Amb aquesta forma d'administració, es pretén una absorció més ràpida a través de la mucosa oral i una biodisponibilitat més elevada, perquè s'evita la metabolització hepàtica de primer pas.

Característiques farmacològiques

El fentanil oral transmucosa està disponible en forma de comprimit fixat a un pal similar a una "piruleta". El pacient s'ha de posar el comprimit a la boca, desplaçar-lo d'un cantó a l'altre amb l'ajut del pal, i deixar-lo fondre durant un quart d'hora, sense mastegar-lo ni empassar-se la saliva.

L'absorció de fentanil per via oral transmucosa es produeix per dues vies, d'importància similar. Prop d'una quarta part de la dosi administrada és absorbida per la mucosa i passa ràpidament a la circulació. La resta és ingerida amb la saliva i absorbida més lentament per via digestiva; prop d'un quart de la dosi administrada arriba a la circulació general per aquesta via. En comparació de l'administració oral, s'assoleix una concentració plasmàtica màxima més alta i en menys temps (entre 20 i 40 min després de 15 min de tenir el comprimit a la boca). En un estudi obert amb 10 pacients tractats amb 10-15 µg/kg de fentanil per via oral transmucosa, l'efecte analgèsic es va iniciar

9,5 min després de la seva administració (*Pain*, 45, 149-153, 1991). En un assaig comparatiu amb morfina per via intravenosa en 133 pacients amb dolor postoperatori moderat o greu, es va registrar supressió del dolor al cap d'uns 5 min (*Anesthesia Analgesia*, 89, 732-738, 1999).

Eficàcia

En diversos estudis s'ha avaluat l'eficàcia del fentanil oral transmucosa en les exacerbacions episòdiques de dolor en pacients amb dolor crònic oncològic i que rebien un tractament de base amb opiacis. En dos estudis de cerca de dosi s'ha observat que amb 200 a 1.600 µg es pot aconseguir una analgèsia eficaç en un 75% dels pacients (*J Clin Oncol*, 16, 3238-3245, 1998; *Pain*, 79, 303-312, 1999). En un assaig clínic amb 92 pacients, el dolor va millorar més i els pacients van necessitar menys analgèsia de rescat en els tractats amb dosis individualitzades de fentanil oral transmucosa, que en els tractats amb placebo (*J Natl Cancer Inst*, 90, 611-616, 1998).

En un assaig clínic encreuat comparatiu amb morfina d'alliberació ràpida, es van incloure 134 pacients tractats amb morfina per via oral o fentanil transdèrmic que patien d'un a quatre episodis al dia de dolor (*Pain*, 91, 123-130, 2001). Després de la fase inicial oberta de titulació de la dosi, 93 pacients van ser distribuïts de manera aleatòria a rebre morfina oral o bé fentanil oral transmucosa. Els resultats indicaven que el fentanil oral transmucosa era superior en l'alleujament del dolor, però la rellevància clínica d'aquestes diferències és poc clara. La proporció de pacients en els quals es va aconseguir una diferència d'intensitat del dolor superior al 33% al cap de 15 min va ser d'un 42% en comparació d'un 32% amb morfina, però la proporció d'episodis dolorosos en els quals els pacients van necessitar analgèsia addicional no va ser estadísticament diferent (2% amb fentanil i 1% amb morfina).

Toxicitat

En els estudis de cerca de dosi i els assaigs clínics, un 5 a 16% dels pacients tractats han deixat el

tractament per causa d'efectes adversos. Tot i que la informació és escassa, el perfil d'efectes adversos del fentanil per via oral transmucosa sembla similar al de la resta d'opiacis. S'ha descrit somnolència (16%), vertigen (14%), nàusea (11%), vòmits (4%) i confusió i al·lucinacions (2% cadascuna). En un estudi en 155 pacients amb exacerbacions episòdiques de dolor tractats amb fentanil oral transmucosa i seguits durant una mitjana de 91 dies, els efectes adversos més freqüents van ser somnolència (9%), restrenyiment, nàusea i mareig (8% cadascun) i vòmits (5%); un 4% dels pacients van deixar el tractament per causa d'efectes adversos (*J Pain Symptom Manage*, 22, 575-583, 2001). Fins ara no s'han descrit casos de dependència o d'abús. No s'ha d'administrar en pacients que no hagin rebut opiacis prèviament, perquè augmenta el risc de depressió respiratòria i no se n'ha determinat la dosi adequada en aquests pacients.

No se sap si els malalts amb nàusees, micosi oral o sequedat de boca per radioteràpia toleren millor el fentanil que la morfina per via oral. Cal tenir en compte, d'altra banda, que el contingut de fentanil d'un sol comprimit pot ser mortal per a un nen, i que la forma farmacèutica és atractiva i el gust agradable.

Dosificació i cost

Es disposa de diverses presentacions que contenen 200, 400, 600, 800, 1.200 i 1.600 mcg de fentanil

Data de redacció: **octubre de 2002**

En el proper número: **Nous antidiabètics orals: nateglinida i pioglitazona.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangues, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

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, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

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

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)

per via oral transmucosa. La dosi inicial recomanada és de 200 mcg i, si no s'obté una analgèsia adequada en els 15 min següents a l'administració d'una dosi, se'n pot administrar una segona unitat de la mateixa dosi. No es recomanen més de dues unitats per tractar un episodi de dolor. El cost d'una unitat de fentanil per via oral transmucosa és de 13,3 €, molt superior al d'una dosi mitjana (40 mg) de morfina d'alliberació immediata (0,66 €).

Conclusió

El fentanil per via oral transmucosa és una nova presentació del fentanil, que és eficaç per al tractament de les exacerbacions episòdiques de dolor en pacients amb dolor crònic oncològic tractats amb opiacis. En comparació de la morfina d'alliberació immediata, té un inici d'acció més ràpid, una eficàcia analgèsica modestament superior, i un perfil de toxicitat similar. No obstant, el seu preu és desproporcionadament elevat. Per tant, es pot considerar una alternativa només en els pacients amb exacerbacions episòdiques de dolor en els quals el tractament amb morfina d'alliberació ràpida no és suficient.