

Índice

1. Hipotiroidismo y medicamentos
2. Alopecia por medicamentos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

Suscripción gratuita en:
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
 o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Hipotiroidismo y medicamentos

1

*María Moreno García. Especialista en Farmacia Hospitalaria**

El hipotiroidismo es el síndrome que resulta de la disminución de producción y secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por el tiroides. Esta situación puede estar producida por alteración de la propia glándula tiroidea (primario) o por insuficiente estimulación glandular por la TSH, debido a una afectación hipofisaria (secundario) o hipotalámica (terciario). En casos raros, es producido por una resistencia de los tejidos a las hormonas tiroideas¹.

En España, el hipotiroidismo primario representa el 95% de las insuficiencias tiroideas²; es una enfermedad frecuente, sobre todo en regiones deficitarias de yodo. Afecta al 2-3,5% de las mujeres y al 0,2-0,6% de los varones, elevándose la prevalencia al 11,6% y al 3% respectivamente si se incluye la forma subclínica. Aumenta con la edad, siendo la mediana de diagnóstico de 60 años.

El hipotiroidismo primario generalmente comienza con una ligera disminución de la secreción de T4 que induce un aumento de la TSH. Esta situación produce una mínima disminución de la T4 libre, dentro de los límites de la normalidad, pero provoca un aumento progresivo de la TSH, situación que se conoce como hipotiroidismo subclínico. En estadios posteriores se produce una disminución de la T4 y de la T3 con persistente aumento de la TSH. Estos cambios suelen producirse de forma gradual y progresiva desde el estadio inicial de hipotiroidismo subclínico hasta el hipotiroidismo manifiesto, que podría culminar en el coma mixedematoso, situación extremadamente grave, aunque muy poco frecuente hoy en día^{3,4}.

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son muy diversas y dependen de la magnitud y del tiempo de evolución del déficit hormonal. La mayoría son debidas al enteltecimiento

del metabolismo basal y acumulación de ácido hialurónico y otros glucosaminoglicanos en tejido intersticial⁵.

Diversos fármacos pueden producir como reacción adversa una alteración de la función tiroidea. Los más frecuentemente implicados son la amiodarona, los interferones, inhibidores de la tirosina quinasa y el litio. Por ejemplo, en un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos con 1.465 pacientes eutiroides, la prevalencia de trastorno tiroideo fue mayor en pacientes que recibieron amiodarona (150 a 330 mg/día un mínimo de un año) cuando se comparó con placebo (3,7% frente 0,4%)⁶. Además, en revisiones de hipotiroidismo por fármacos también se ha descrito hipotiroidismo asociado a rifampicina, fenitoína o carbamazepina.

Los estudios muestran que generalmente son necesarias varias semanas de tratamiento con el medicamento sospechoso para el desarrollo del hipotiroidismo y se puede producir aunque hayan pasado años desde el inicio del tratamiento; incluso con algunos fármacos, como amiodarona, puede aparecer tras su suspensión⁷. La reacción adversa se suele recuperar tras la retirada del medicamento causante, siempre que no exista un hipotiroidismo previo y que la prueba de anticuerpos antitiroideos no sea positiva⁸.

Dentro de las notificaciones de hipotiroidismo por medicamentos hay que distinguir dos grupos: las faltas de eficacia de hormonas tiroideas indicadas para tratar un hipotiroidismo preexistente (por interacciones con otros fármacos o por problemas de calidad), y los hipotiroidismos que se consideran causados por un medicamento.

Siempre que aparezca o empeore un hipotiroidismo, hay que valorar la

posibilidad de que haya un medicamento implicado.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE HIPOTIROIDISMO EN ESPAÑA

Hasta el 29 de octubre de 2014 en la base nacional FEDRA se habían registrado 353 casos dentro del término de alto nivel (HLT) "Trastornos de hipofunción tiroidea", que suponen el 0,2% del total de las notificaciones espontáneas registradas. Un 65,2% se notificaron en mujeres, 33,1% en hombres y en un 1,7% el sexo del paciente se codificó como desconocido. El 96,3% de los casos tienen la edad registrada, con una mediana de 57 años (rango de 3 a 93 años); 6 son menores de 18 años.

En las 353 notificaciones se recogen 640 términos preferentes (PT) de reacciones adversas. Los términos notificados se distribuyeron en: hipotiroidismos 340, hipotiroidismos primarios 5, mixedemas 4, hipotiroidismos secundarios 3, y un caso de coma mixedematoso; además figuran 3 hipotiroidismos congénitos, 2 bocios, 4 tiroxinas disminuidas y 2 tirotropinas elevadas en sangre; en un mismo caso puede haber más de un PT del mismo HLT. Se consideraron graves 207 (58,6%) casos, 2 con desenlace mortal.

La media de medicamentos (sospechosos o concomitantes) por notificación es de 2,4 y de 1,2 medicamentos sospechosos respectivamente. Hay 111 principios activos sospechosos de producir trastornos de hipofunción tiroidea, por sí solos o en interacción. La amiodarona es el principio activo más frecuentemente implicado; aparece como sospechoso en 121 (28,1%) casos.

Analizando por grupo terapéutico, se obtiene la tabla 1, teniendo siempre en cuenta que en una misma notificación puede haber más de un medicamento sospechoso, perteneciente o no al mismo grupo terapéutico.

Latencia

En cuanto a la latencia de aparición entre la primera dosis del fármaco y el inicio de la reacción adversa, de 425 cursos de tratamiento, en el primer mes se produjeron 32 (7,5%), entre el primer y tercer mes 47 (11,1%), entre el tercer y sexto mes 48 (11,3%), entre el

sexto y el duodécimo mes 37 (8,7%) y en un tiempo superior al año 46 (11,8%). No se conoce la latencia en 193 cursos (45,4%) y en 22 (5,2%) casos se definió como "meses". En 182 (43,2%) la reacción adversa mejoró con la retirada o reducción de dosis del medicamento sospechoso.

Si nos centramos en los grupos más notificados, las medianas de latencia son: antiarrítmicos 24 días (rango de 4 a 3.595), inmunostimulantes 145 días (rango de 22 a 690), terapia tiroidea 157 días (rango de 2 a 14.479), antineoplásicos 80 días (rango de 1 a 3.240), antimicrobianos 112 días (rango de 2 a 293), antipsicóticos 232 días (rango de 2 a 2.254) y antidepresivos 73 días (rango de 2 a 990).

Evolución

La duración fue de un mes o inferior en 22 (6,3%) de las RAM, entre uno y seis meses en 45 (12,8%) y superior a seis meses en 13 (3,7%) casos; sin conocerse en 271 (77,2%). En cuanto a la evolución, en 148 (42,2%) el paciente se había recuperado cuando se notificó la reacción, 19 (5,4%) seguían en recuperación, 85 (24,2%) no se habían recuperado y en 99 (28,2%) se desconoce la evolución. En 146 (43,2%) de los pacientes constaba que habían requerido tratamiento farmacológico para la RAM.

Errores de medicación y respuesta terapéutica disminuida

Se han notificado 42 casos de hipotiroidismo asociados a hormo-

TABLA 1. Medicamentos sospechosos en las notificaciones espontáneas de hipotiroidismo en FEDRA, por frecuencia de notificación de grupo terapéutico.

GRUPO	FÁRMACO	N
Antiarrítmicos	Amiodarona	121
Inmunostimulantes	Peginterferon alfa (29), interferon alfa (23) y beta (10), filgrastim	63
Terapia tiroidea	Levotiroxina (40), yoduro potásico, tiratricol	42
Antineoplásicos	Sunitinib (18), trastuzumab (4), bexaroteno (4), imatinib (4), pazopanib (2), ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracilo, ipilimumab, metotrexato, paclitaxel, sorafenib, temsirolimus	36
Antimicrobianos	Ribavirina (29), rifampicina (2), isoniazida (2), clindamicina, estreptomocina, etambutol, pirazinamida y telaprevir	32
Antipsicóticos	Litio (14), quetiapina (5), clotiapina, olanzapina	21
Antidepresivos	Duloxetina (3), fluoxetina (3), paroxetina (3), venlafaxina (2), mianserina, sertralina	13
Inmunosupresores	Lenalidomida (5), infliximab (2), adalimumab, talidomida	10
Antiepilépticos	Carbamazepina (3), oxcarbazepina (2), pregabalina (2), fenitoína, gabapentina, topiramato, vigabatrina	9
Antitiroideos	Carbimazol (3), tiamazol (3), propiltiouracilo	7
OTROS	Bogas® (2), Inneov®, Myofus®	6
Ansiolíticos	Diazepam (3), clordiazepóxido, lorazepam, sulpirida	4
Hormonas sexuales	Raloxifeno (3), etinilestradiol, norgestimato	4
Desórdenes adictivos	Vareniclina (2), bupropion, carbimida	4
Hipolipemiantes	Atorvastatina (3), pravastatina (2), ezetimiba	4

En negrita los medicamentos en los que figura en su ficha técnica la reacción adversa hipotiroidismo

nas tiroideas. En 28 de ellos se codificó además "Respuesta terapéutica disminuida", siendo el término asociado a hipotiroidismo más notificado. De las 28 respuestas terapéuticas disminuidas, 27 se notificaron con levotiroxina entre el segundo semestre de 2000 y el primer cuatrimestre de 2001, lo que podría sugerir alguna preocupación por la calidad del medicamento en ese periodo. Además, en 1996 se retiraron varios lotes de levotiroxina por supuesta deficiencia de dosificación⁹. En dicho año se notificaron más casos de los habituales con levotiroxina, concretamente 7 (17,5%) de 40 registrados en la base.

Desde 2007 los errores de medicación con daño deben notificarse también como RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia. En 5 notificaciones figura un hipotiroidismo como RAM y se ha codificado algún tipo de error de medicación. Una interacción con levotiroxina por no respetar la separación de administración (al menos media hora antes de desayunar, al menos 2 horas antes de tomar medicamentos

que contienen aluminio, hierro o carbonato de calcio y 4-5 horas con resinas de intercambio iónico); otros 2 errores que no afectaban a fármacos con acción sobre el tiroide pero la consecuencia fue un hipotiroidismo y 2 errores con fármacos antitiroideos, uno por falta de monitorización con metimazol y un error por el que se prescribió equivocadamente Neotomizol® (carbimazol).

El hipotiroidismo es una enfermedad potencialmente grave, aunque un porcentaje elevado de casos puedan ser asintomáticos. De hecho, poco más de la mitad de las notificaciones recibidas en España han sido consideradas graves (con criterios de gravedad estandarizados para farmacovigilancia). No obstante, hay que tener en cuenta que el criterio de gravedad "Médicamente significativo" se implementó en la base de datos FEDRA en 2007.

Su potencial gravedad, unido a que es una reacción adversa poco notificada, hace que sea importante seguir notificándola aunque se asocie a medicamentos con los que la reacción ya esté descrita.

Bibliografía

- 1.- Jameson JL, Weetman AP. Trastornos de la glándula tiroidea. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18 Ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 2911-2939.
- 2.- Fisterra.com: Atención Primaria en la Red. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 12 de abril de 2013; acceso 28 de noviembre de 2014]. Álvarez Castro P, Isidro San Juan M^a Luisa, Cordido Carbadillo F. Hipotiroidismo. Disponible en: <http://www.fisterra.com>
- 3.- Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 406-39.
- 4.- Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363:793-803.
- 5.- Torres Barea I, et al. Hipotiroidismo. Medicine. 2012;11(14):819-26.
- 6.- Vorperian VR, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1997; 30:791.
- 7.- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. Thyroid. 2010; 20(7):763-70.
- 8.- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. Thyroid. 1991; 1:241-248.
- 9.- Boix Montañés A, et al. Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos. Farm Hosp 1996; 20: 351-358.

*Revisión realizada en el marco de la Beca de Complemento para Ampliación de Estudios 2014 de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria

2

Alopecia por medicamentos

La alopecia es una pérdida de pelo por alteración del ciclo de crecimiento que se puede manifestar como una pérdida total o parcial. El cuero cabelludo es el que se ve afectado con más frecuencia, pero este trastorno puede afectar a todas las áreas corporales con folículos pilosos.

Para interpretar si una pérdida de cabello se debe a un medicamento es necesario entender el ciclo normal del pelo^{1,2,3}. El folículo piloso tiene tres estadios cíclicos: la fase anágena o de crecimiento activo, que dura de 2 a 8 años y en la que se encuentran el 86% de los folículos pilosos del cuero cabelludo; una breve fase, de unas 4 semanas, de involución del folículo piloso, conocida como catágena, en la que se encuentra un 1% del cabello; y la fase de reposo o telógena, que

dura de 2 a 6 meses, en la que se encuentra el 13% del cabello. Al final de la fase de telógeno el tallo del pelo se desprende y comienza un nuevo crecimiento en el folículo piloso. El cuero cabelludo tiene alrededor de 100.000 folículos pilosos y normalmente se desprenden unos 100 pelos al día. El crecimiento del pelo es relativamente constante, 1 cm por mes.

Entre las técnicas utilizadas para el diagnóstico de la pérdida de pelo se encuentra la prueba del tirón, que consiste en tomar un puñado de 50 o 60 pelos en 3 áreas separadas del cuero cabelludo entre el pulgar e índice y el dedo medio y suavemente deslizar los dedos a lo largo del pelo. Si se desprende más de un 10% (unos 6 pelos) en cada área el test se considera positivo.

La alopecia inducida por medicamentos se puede clasificar en función de la fase en que afecte al folículo piloso: la fase anágena o la fase telógena.

Fase anágena

En el efluvio anágeno, los fármacos producen un cese abrupto de la actividad mitótica de la matriz de células que están en proceso de división y los pelos se caen en días o semanas. La causa más frecuente son los fármacos antineoplásicos, sobre todo los agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida, busulfan, carboplatino), los antimetabolitos (ej. metotrexato, fluorouracilo, mercaptopurina, fludarabina), los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y los inhibidores de la topoisomerasa (irinotecan), también pueden provocarla la radioterapia, metales