

E. Mayayo Dehesa y Grupo de Trabajo de Tiroides de la S.E.E.P. de la A.E.P.*

An Esp Pediatr 1997;46:109-110.

En este número de "Anales Españoles de Pediatría" se publica el artículo "Valores elevados de TSH en los controles del tratamiento del hipotiroidismo congénito". Los resultados obtenidos por sus autores dieron la voz de alarma al **Grupo de trabajo de Tiroides de la S.E.E.P. de la A.E.P.**, de la posible existencia de algún problema relacionado con el preparado de L-tiroxina "Levothroid" con el que se trata a la mayoría de los niños hipotiroideos en nuestro país.

La observación de elevaciones inapropiadas de TSH en el control de los pacientes se produjo, estando estos tratados y controlados de la forma habitual según el protocolo de diagnóstico, tratamiento y control evolutivo elaborado por nuestro Grupo de Trabajo⁽¹⁾, basado sobre todo en la monitorización de los niveles séricos de T4 y TSH por métodos ultrasensibles. Ello hacía poco posible imputar dichas elevaciones de TSH a otros factores. La sospecha se incrementó tras los resultados de una encuesta realizada entre los miembros del Grupo.

Las elevaciones de TSH coincidían, según se nos informó, con el cambio de proveedor de la materia prima del producto, pasando de ser micronizada a no micronizada, lo que condujo a la hipótesis de que podía haber disminuido por ello la biodisponibilidad del preparado, llevando como consecuencia al establecimiento de una red de alerta por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la retirada en el pasado mes de abril de los lotes fabricados con materia prima no micronizada: "Levothroid 50": Lotes J-1 a J-23 y "Levothroid 100": Lotes J-1 a J-20 y K-3.

De forma inmediata a las circunstancias antedichas y previa a la retirada de los lotes afectados, el Grupo de Trabajo de Tiroides emitió un comunicado a todos los pediatras endocrinólogos en el que se recomendaba informar de la situación

*Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. Dres.: M^a A. Albisu Aparicio (Barcelona), M^a R. Espígares Martín (Granada), J. Ferragut Martí (Palma de Mallorca), A. Ferrández Longás (Zaragoza), J.P. López Siguero (Málaga), C. Luzuriaga Tomás (Santander), M^a J. Martínez Sopena (Valladolid), P. Martul Tobío (Bilbao), E. Mayayo Dehesa (Zaragoza), J.A. Nieto Cauartero (Madrid), M. Oyarzabal Irigoyen (Pamplona), M. Pombo Arias (La Coruña), B. Puga González (Zaragoza), J. Revorio González (Logroño), M. Rivas Crespo (Oviedo), M^a D. Rodríguez Armao (Madrid), I. Rodríguez Rodríguez (Santa Cruz de Tenerife), F. Vargas Torcal (Elche).

Coordinador Nacional Grupo de Trabajo de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P.

Correspondencia: Dr. E. Mayayo Dehesa. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. P^o Isabel la Católica, 1. 50009 Zaragoza.

Asunto: "Levothroid"

a los padres de los pacientes sobre todo los afectos de hipotiroidismo primario congénito y realizar, para ajuste de dosis, determinación de T4, TSH séricas, 2 semanas después del cambio de lotes, sin esperar a las 4 semanas preceptivas, ante el temor de que al volver a administrar nuevamente el producto con mayor biodisponibilidad pudieran darse situaciones de sobredosificación potencialmente peligrosas, y dado que, lógicamente se habían ido aumentando las dosis ante el hallazgo de niveles séricos elevados de TSH durante los meses en que se había administrado el preparado con materia prima no micronizada.

En el momento actual, según informa la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios pueden considerarse terminados los estudios analíticos realizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo en los laboratorios del Centro Nacional de Farmacobiología. Estos estudios revelan diferencias significativas en la velocidad de disolución entre los dos tipos de producto que confirman la hipótesis de una menor biodisponibilidad de los lotes valorados del mercado en comparación con los fabricados con ingrediente activo micronizado. El resto de los análisis efectuados tanto con las materias primas como con los lotes de los medicamentos terminados han dado resultados conformes (dosificación, uniformidad de contenido, ausencia de polimorfismos, estado de hidratación, contenido de liotirosina...); Por tanto, hay que destacar que los trastornos clínicos observados deben poder explicarse solamente a partir de una menor eficacia de los lotes retirados.

Queda ahora por analizar las posibles consecuencias acarreadas para los pacientes. Además del problema inmediato de posible hiperdosificación, aludido y del que no tenemos conocimiento que se hayan producido accidentes vitales, muchos niños hipotiroideos han podido estar, durante 12 meses hipodosisados en mayor o menor grado. La consecuencia de este estado es variable en dependencia de la gravedad del hipotiroidismo y sobre todo de la edad de los pacientes, especialmente en los niños de corta edad, dada la necesidad de mantener niveles apropiados de hormonas tiroideas para que el desarrollo del SNC se realiza con normalidad. Este grupo de niños constituye un grupo de riesgo potencial en el que vigilemos su CD/CI con meticulosidad.

Otro grupo de riesgo relacionado con la hipodosisación lo constituyen los niños afectos de cáncer de tiroides en los que el tratamiento con L-tiroxina tiene como objetivo mantener

adecuadamente suprimida la TSH en aras a evitar recidivas de la enfermedad.

También se han producido problemas en el ajuste de dosis, en los niños afectos de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow dado que en la actualidad se tratan dichos pacientes con terapéutica combinada de fármacos antitiroideos y L-tiroxina.

Las elevaciones inapropiadas de TSH encontradas en muchos pacientes han obligado a ajustes de dosis y en consecuencia a determinaciones de niveles séricos de T4 y TSH con mucha más frecuencia que la habitualmente programada, con las consiguientes molestias para los pacientes y familiares e incremento de gasto hospitalario. A pesar de ello, la normalización de los niveles de TSH sérica ha sido lentamente progresiva tras el cambio de lotes efectuado en abril del 96 según datos adicionales de los autores del artículo, puesto que el 65% de los pacientes, permanecían en el mes de mayo con TSH superior a 6

µg/ml, el 30% en el mes de junio, el 20% y 18% en los meses de julio y agosto, respectivamente, y el 12% en los meses de septiembre y octubre⁽²⁾.

La sagacidad de los autores del artículo y la existencia de Unidades de Seguimiento del hipotiroidismo con formas de actuación protocolizadas han hecho posible contribuir en este ejercicio de farmacovigilancia del que no existen antecedentes en la literatura.

Bibliografía

- 1 Grupo de trabajo del tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Coordinador: E. Mayayo. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC). *An Esp Pediatr* 1995; **43**:53-58.
- 2 M.J. Garriga. Seguimiento de casos positivos de HC tratados con Levothroid. *II Reunión Nacional de Unidades de Pediatría Neonatal*. Granada, 22 y 23 de noviembre de 1996.