



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Levotiroxina: algunos pacientes experimentan síntomas al cambiar de marca de preparado oral

Dr. Santiago Cabral, Dra. Irene Wood, Dra. Pía Artagaveytia, Dra. Florencia Galarraaga, Dra. Noelia Speranza.

Setiembre de 2021

En mayo de 2021, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* del Reino Unido publicó un conjunto de recomendaciones para el personal de salud para el abordaje de los pacientes cuando cambian de marca comercial de preparados de levotiroxina.

Si bien la prescripción de levotiroxina se realiza por nombre genérico en Uruguay según el Decreto 318/002, a través de nuevas recomendaciones se sugiere mantener en el tiempo la misma marca comercial cuando ésta permite un adecuado control de la función tiroidea y es bien tolerada. Ante un cambio de marca se debe monitorizar la eficacia del tratamiento con medición de TSH a las 4-6 semanas del cambio y evaluar la presencia de signos y síntomas de disfunción tiroidea.

Perfil farmacológico

Levotiroxina (ATC/WHO H03AA01) es una preparación sintética de sales de sodio de los isómeros naturales de las hormonas tiroideas, utilizada como terapia de reemplazo para el tratamiento del hipotiroidismo. Para esta indicación se administra preferentemente por vía oral, su absorción en el estómago y el intestino delgado es incompleta (80% de la dosis) y disminuye cuando se administra con alimentos. Levotiroxina se clasifica como un principio activo de Clase III según el sistema de Clasificación Biofarmacéutico (CBF), por presentar elevada solubilidad pero baja permeabilidad (1). Los niveles de tiroxina (T4) sérica alcanzan su máximo en 2-4 horas después de la ingestión oral de levotiroxina sódica y su vida media es cercana a los 7 días; en pacientes con hipotiroidismo suele ser de entre 9-10 días. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas, se metaboliza principalmente en hígado y riñones y se excreta por la orina y heces. Entre sus contraindicaciones se destacan: hipersensibilidad al principio activo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal o pituitaria sin tratamiento, infarto agudo de miocardio reciente y miocarditis aguda. Las reacciones adversas más frecuentes son palpitations, insomnio, cefaleas, hipertiroidismo, taquicardia e irritabilidad.

La situación que ocurre con el cambio de marca de preparados (riesgo de disfunción tiroidea) es un hecho conocido desde hace varios años; fueron los daneses los primeros en advertirlo en el año 2010. Desde entonces, varias agencias reguladoras de medicamentos se han pronunciado al respecto. Las notas informativas más actuales se resumen en la figura 1.



Figura 1. Línea de tiempo con las notas informativas más relevantes acerca de levotiroxina y efectos adversos con el cambio de preparados.(2)

Equivalencia de preparados farmacéuticos

La definición de medicamento genérico según la *Food and Drugs Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aplica a todo medicamento que tenga la misma composición, forma farmacéutica, vía de administración, calidad e indicaciones de uso que un medicamento original o de referencia, para los cuales se cuenta con los datos de eficacia y seguridad obtenidos mediante ensayos clínicos controlados. Los medicamentos genéricos representan una importante herramienta terapéutica ya que mejoran la accesibilidad al reducir los precios de los medicamentos y los costos para el sistema de salud, con implicancias muy importantes en enfermedades de alta incidencia como el hipotiroidismo (3).

El registro de los medicamentos genéricos exige demostrar la equivalencia con el medicamento original, basada en la comparación de la biodisponibilidad usando parámetros farmacocinéticos, siendo ésto denominado bioequivalencia (4). La bioequivalencia entre diferentes preparados se define como la ausencia de diferencia significativa en su biodisponibilidad *in vivo*, expresada en términos de concentración máxima (C_{max}) o área bajo la curva (ABC), para su principio activo cuando se administra a la misma dosis molar en individuos sanos. La FDA estableció un protocolo para la determinación de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* entre preparados de levotiroxina, dado que se trata de un principio activo de clase III según el sistema CBF. Para los ensayos de bioequivalencia *in vivo* una dosis única de 600 µg se administra a individuos sanos, y los resultados de ABC y C_{max} obtenidos para los niveles séricos de T4 a distintos tiempos deben estar en el rango del 80-125% (intervalo de confianza 90%) (5). Dado el estrecho índice terapéutico de levotiroxina, este rango fue modificado a valores más restringidos de 90-110% (3). Cabe destacar que tanto el analito medido como la población estudiada en este protocolo son válidos desde el punto de vista

de los requisitos de bioequivalencia. Sin embargo, ha sido criticado por diferentes asociaciones endocrinológicas americanas debido a que no tiene en consideración los valores plasmáticos de TSH (marcador paraclínico de elección en el seguimiento de la función tiroidea) ni las variaciones de biodisponibilidad habitualmente observadas en individuos hipotiroideos, variables que desarrollaremos a continuación (6).

Una de las implicancias clínicas de la equivalencia (o inequivalencia) farmacéutica es la intercambiabilidad (o no) entre diferentes marcas comerciales de formas farmacéuticas con el mismo principio activo y dosis. En este sentido es importante recalcar que las formulaciones sólidas orales de levotiroxina se encuentran en el listado de medicamentos no sustituibles de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (7).

Según el análisis de una base de datos estadounidense se reportó que el uso de levotiroxina entre 2007-2016 correspondió a un 74% de levotiroxina genérica (8). En este sentido, varios estudios han demostrado que iniciar el tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina original o genérica, permite mantener a la misma proporción de pacientes con niveles de TSH en rango de normalidad luego de 3 meses de tratamiento a dosis <50 ug/día (82.6% y 83.8%) (9). Sin embargo, desde hace unos años, han surgido estudios que evidencian cambios en los niveles de TSH, que previamente estaban en rango de normalidad, cuando se cambia la marca comercial de preparados equivalentes de levotiroxina. Los más recientes han expuesto que cerca de un 24% de los pacientes que utilizaban dosis <100 ug/día, y un 63% que utilizaban >100 ug/día, presentaron valores de TSH fuera de rango al cambiar de marca de levotiroxina (10).

Implicancias en el caso de levotiroxina

Levotiroxina presenta un intervalo terapéutico estrecho y, por lo tanto, la titulación de la dosis para cada paciente es indispensable (11). Si se cambia una marca por otra, es necesario monitorizar la respuesta clínica y paraclínica, dado que muchos pacientes pueden experimentar efectos adversos. Los más frecuentes son compatibles con disfunción tiroidea, tales como cefalea, ansiedad, palpitaciones, alopecia, aumento de peso e insomnio, entre otros. En su mayor parte, los síntomas experimentados al cambiar de marca de comprimidos de levotiroxina podrían indicar la necesidad de un ajuste de dosis. Sin embargo, algunos pacientes experimentan síntomas a pesar de que las pruebas de función tiroidea muestran que son bioquímicamente eutiroideos.

Otros factores, que no dependen del principio activo, pueden influir en la variabilidad entre distintas marcas de preparados de levotiroxina (12,13). Entre ellos:

- Proceso de elaboración y estabilidad de la formulación que pueden afectar el contenido del principio activo.
- Comorbilidades gastrointestinales que pueden afectar la absorción de levotiroxina.
- Uso concomitante de medicamentos que reducen la acidez gástrica, que también puede afectar la absorción de levotiroxina.
- Reserva tiroidea muy baja.
- Intolerancia o alergia a un excipiente de una marca en particular.
- Genotipos específicos relacionados con la síntesis de hormonas tiroideas o la función del receptor tiroideo.

Situación en Uruguay

En Uruguay existen 3 marcas disponibles de levotiroxina, con varias presentaciones de diferente dosis y con diferente disponibilidad en los distintos centros de salud y farmacias del país (ver tabla 1). La regulación vigente establece la prescripción por nombre genérico para las formulaciones que contengan este principio activo (14). Por otro lado, cabe destacar que la reglamentación nacional no exige la presentación de datos de bioequivalencia *in vivo* para el registro de las formulaciones farmacéuticas conteniendo levotiroxina (15).

Tabla 1. Presentaciones de levotiroxina disponibles en Uruguay (16)	
Marca Comercial	Presentación
Levotiroxina sódica® (Laboratorios Gramón Bagó)	50, 75, 100 y 150 µg por comprimido
Tecuatro® (Laboratorio Dispert)	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175 y 200 µg por comprimido
Tirox® (Laboratorio Roemmers)	50, 75 y 100 µg por comprimido

En suma, puede esperarse que algunos pacientes experimenten síntomas compatibles con disfunción tiroidea al cambiar de marca de preparado de levotiroxina. Se debe continuar prescribiendo por nombre genérico como lo establece la normativa local, si bien se sugiere a los profesionales prescriptores mantener la marca comercial con la cual se logre un adecuado control de síntomas y niveles objetivos de control para la TSH. Una estrategia recomendable es saber cuál es la marca comercial que el paciente recibe habitualmente y especificar en la receta la importancia de mantener la misma marca. A su vez, es importante realizar una monitorización clínica y paraclínica de la efectividad del tratamiento ante cambios de marca de levotiroxina utilizada, tomando en cuenta los plazos adecuados (semanas) para dicho control.

Bibliografía

1. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;58(2):265–78.
2. Straus S, Huber M. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). :91.
3. Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran A, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? *Clin Pharmacokinet.* 2019 Jul 1;58(7):827–33.
4. Laosa O, Guerra P, LÃ³pez-DurÃ¡n JL, Mosquera B, FrÃ¡s J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2009 Oct;26:553–62.
5. FDA. Levothyroxine Sodium Tablets — In Vivo Pharmacokinetic and Bioavailability Studies and In Vitro Dissolution Testing [Internet]. 2000. Available from: <https://www.fda.gov/media/71591/download>
6. Bioequivalence of Sodium Levothyroxine [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from:

<https://www.endocrine.org/advocacy/position-statements/bioequivalence-of-sodium-levothyroxine>

7. :: CIMA ::. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?sust=2>
8. Ross JS, Rohde S, Sangaralingham L, Brito JP, Choi L, Dutcher SK, et al. Generic and Brand-Name Thyroid Hormone Drug Use Among Commercially Insured and Medicare Beneficiaries, 2007 Through 2016. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun 1;104(6):2305–14.
9. Brito JP, Ross JS, Sangaralingham L, Dutcher SK, Graham DJ, Wang Z, et al. Comparative Effectiveness of Generic vs Brand-Name Levothyroxine in Achieving Normal Thyrotropin Levels. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 30;3(9):e2017645.
10. Flinterman LE, Kuiper JG, Korevaar JC, van Dijk L, Hek K, Houben E, et al. Impact of a Forced Dose-Equivalent Levothyroxine Brand Switch on Plasma Thyrotropin: A Cohort Study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2020 Jun;30(6):821–8.
11. Research C for DE and. Real-world Evidence from a Narrow Therapeutic Index Product (Levothyroxine) Reflects the Therapeutic Equivalence of Generic Drug Products. FDA [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Sep 10]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/real-world-evidence-narrow-therapeutic-index-product-levothyroxine-reflects-therapeutic-equivalence>
12. Jc S. Theoretical aspects of levothyroxine: bioavailability and drug stability. MOJ Bioequivalence Bioavailab [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2021 Sep 10];5(1). Available from: <https://medcraveonline.com/MOJBB/theoretical-aspects-of-levothyroxine-bioavailability-and-drug-stability.html>
13. Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition [Internet]. McGraw-Hill Education; 2017. Available from: <https://books.google.com.uy/books?id=yAg7DwAAQBAJ>
14. Decreto N° 318/002 [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/318-2002/1>
15. Decreto N° 12/007 [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/12-2007>
16. Libro Farmanuario Edición 2021. Guía farmacológica y terapéutica El Libro de los Medicamentos [Internet]. Farmanuario. [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://farmanuario.com/producto/farmanuario-ultima-edicion/>