

## EDITORIAL

## Nuevas formulaciones de levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo



## New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism

Pedro Iglesias

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

El hipotiroidismo es una de las principales alteraciones endocrinas. Suele desarrollarse como resultado de una tiroiditis crónica autoinmune, cirugía tiroidea o tratamiento con radioyodo. Su prevalencia global se sitúa entre el 3,8-11,7% de la población<sup>1,2</sup>, siendo en su mayoría formas subclínicas. Esta afección es más común en mujeres y su frecuencia aumenta con la edad. Se estima que, con el incremento de la esperanza de vida, la prevalencia de hipotiroidismo seguirá aumentando en el futuro. Debido a su alta prevalencia y la necesidad de un tratamiento a largo plazo, la levotiroxina (LT4) se ha convertido en uno de los fármacos más prescritos en la actualidad<sup>3</sup>.

La LT4 es la forma sintética de la hormona tiroxina secretada por la glándula tiroides. La forma farmacéutica más frecuentemente utilizada es el comprimido. La eficacia de la LT4 puede verse afectada por varios factores, como problemas de adherencia al tratamiento o factores nutricionales, farmacológicos y patológicos<sup>4</sup>. La absorción de LT4 es óptima cuando se toma en ayunas, alcanzando su máximo en 1,5-2 h. Sin embargo, la absorción puede disminuir y retrasarse si los comprimidos se toman junto con el desayuno o se ingieren alimentos ricos en fibra, zumo de pomelo, café, leche o suplementos que contengan calcio, hierro, fibra o soja. Por lo tanto, se recomienda tomar el comprimido de

LT4 en ayunas y esperar al menos 30 min antes de consumir alimentos o productos que puedan afectar su absorción.

Tanto los comprimidos de marca como los genéricos de LT4 pueden tener perfiles de disolución diferentes en relación con el pH gástrico, lo cual evidencia que los excipientes y las técnicas de fabricación utilizados pueden influir en la absorción de LT4. Además, varios medicamentos pueden interferir en la absorción de LT4 a través de diferentes mecanismos, como la modificación del pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H<sub>2</sub> y otros antiácidos), la formación de precipitados insolubles (sales de hierro y calcio, y secuestradores de ácidos biliares) y la alteración de los transportadores de LT4 en la mucosa intestinal (ciprofloxacina y rifampicina)<sup>5</sup>.

Por último, para una adecuada absorción de la LT4, es necesario contar con un epitelio de la mucosa gastrointestinal intacto. Varias enfermedades, como la infección por *Helicobacter pylori*, la gastritis crónica atrófica, la enfermedad celíaca, la intolerancia a la lactosa, la parasitosis intestinal, el bypass yeyuno-ileal, la resección intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal y la insuficiencia pancreática pueden afectar negativamente sobre la biodisponibilidad de los comprimidos de LT4<sup>4</sup>.

La dosis de LT4 utilizada en el tratamiento del hipotiroidismo depende de varios factores, como el índice de masa corporal, la edad del paciente, la causa subyacente del hipotiroidismo y la cantidad de tejido tiroideo residual tras la cirugía tiroidea. La dosis inicial varía entre 1,6 y

Correo electrónico: piglo65@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.11.001>

2530-0164/© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

1,8 µg/kg/día, y se modifica en función de la tirotropina (TSH) a las 6 a 8 semanas con el objetivo de mantener sus niveles dentro del rango normal. Se considera que el hipotiroidismo es refractario cuando se requiere una dosis superior a 1,9 µg/kg/día para lograr un nivel de TSH normal<sup>5</sup>.

Las consecuencias clínicas de un tratamiento hormonal sustitutivo inadecuado pueden ser importantes tanto desde el punto de vista clínico como sanitario. Una dosis excesiva de LT4 se asocia a una tirotoxicosis subclínica o franca. Cuando la dosis es insuficiente, el paciente puede experimentar síntomas persistentes de hipotiroidismo. La elevación inapropiada de TSH se maneja con el incremento en la dosis diaria de LT4 con reevaluación de la TSH a los 2 a 6 meses. No obstante, el incremento de la dosis de LT4 puede dar lugar a tirotoxicosis iatrogénica, especialmente cuando se han corregido los trastornos subyacentes, como seguir una dieta sin gluten en caso de enfermedad celíaca o suspender fármacos que interfieren en la absorción de LT4. Un reciente estudio retrospectivo realizado en 14.533 individuos en los que se inició LT4 mostró un riesgo acumulado de sobretratamiento (TSH < 0,1 µU/ml) o infratratamiento (TSH > 10 µU/ml) del 4,7 y 7,4%, respectivamente, después de 10 años<sup>6</sup>. Por último, el tratamiento hormonal sustitutivo inadecuado implica una mayor carga tanto para el paciente como para el sistema sanitario, en términos de visitas médicas adicionales, análisis de laboratorio frecuentes y la necesidad de ajustar continuamente la dosis de LT4.

Con el propósito de evitar los inconvenientes asociados a los comprimidos, adaptarse a los pacientes con problemas para tragarlos y abordar la necesidad de encontrar un tratamiento óptimo que no se vea afectado por la interacción medicamentosa y malabsorción gastrointestinal, se han diseñado nuevas formulaciones de LT4 oral, como la formulación líquida y las cápsulas de gelatina blanda.

Desde enero de 2022 se encuentra disponible en nuestro país la formulación líquida de LT4. Esta presentación consiste en una solución transparente e incolora suministrada en envases unidosos de 1 ml de color blanco opaco, sin ningún tipo de excipientes. La formulación está compuesta por LT4 sódica, con dosis que van desde 13 hasta 200 µg, y glicerol al 85%.

La LT4 líquida presenta ciertas ventajas frente a los comprimidos, respaldadas por varios estudios que han demostrado una mayor tasa de absorción de LT4, una concentración máxima en sangre en un tiempo más breve y niveles más bajos y estables de TSH<sup>7,8</sup>.

Aunque la ficha técnica no lo especifica, las formulaciones líquidas de LT4 ofrecen la ventaja de permitir a los pacientes con hipotiroidismo tomar su medicación junto con las comidas o el café, evitando así el período de espera actualmente recomendado de 30 a 60 min, facilitando el cumplimiento terapéutico. Esta posibilidad ha sido confirmada en varios estudios que no encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de TSH, tiroxina libre o triyodotironina libre entre la solución líquida de LT4 con o sin períodos de espera antes del desayuno, del consumo de café o una comida rica en grasas<sup>9,10</sup>.

La formulación líquida de LT4 se absorbe mejor que los comprimidos en situaciones clínicas que cursan con malabsorción<sup>11</sup>. Algunos estudios han evidenciado que los inhibidores de la bomba de protones no interfieren

significativamente en la absorción de la LT4 cuando se administra en forma líquida<sup>12</sup>. La interferencia del sulfato ferroso o carbonato cálcico es menor con la solución que con el comprimido de LT4<sup>13</sup>. En sujetos hipotiroideos de reciente diagnóstico con infección por *Helicobacter pylori*, se ha observado que la administración de LT4 en forma líquida puede generar una respuesta clínica más favorable en comparación con los comprimidos<sup>14</sup>.

Otros potenciales beneficios de la formulación líquida incluyen su compatibilidad con la leche para su uso en lactantes con hipotiroidismo congénito, su facilidad de administración en pacientes pediátricos con dificultades para tragar los comprimidos, su capacidad de ser administrada a través de sondas de alimentación en pacientes con nutrición enteral y en casos de coma mixedematoso, cuando no se dispone de LT4 intravenosa<sup>5</sup>.

En nuestro país, la formulación líquida de LT4 presenta como inconvenientes el costo (es unas 7 veces más cara que los comprimidos) y la falta de financiación en el momento actual. Por ejemplo, para una prescripción diaria de 100 µg, el precio mensual de la LT4 líquida sería de 10,9 € en comparación con los 1,5 € de los comprimidos. Otro inconveniente sería la incomodidad que implica su administración, ya que requiere abrir un envase unidoso, verter el contenido en un vaso de agua, en la boca o en una cuchara, e ingerirlo inmediatamente.

Otra formulación de LT4 oral aún no comercializada en España es la cápsula de gelatina blanda. En este caso, la LT4 se disuelve en glicerina y luego se encapsula con una cubierta de gelatina blanda en forma de una cápsula ovalada plana translúcida. Su absorción es más rápida que la del comprimido y no depende del pH gástrico. Se ha confirmado en voluntarios sanos la bioequivalencia entre los comprimidos y la cápsula de gelatina blanda<sup>15</sup>. Esta nueva formulación oral también contribuye a evitar la disminución de la biodisponibilidad de los comprimidos de LT4 causada por la interferencia farmacológica y enfermedades concomitantes relacionadas con una malabsorción, mejorando la eficacia terapéutica<sup>5</sup>. Con relación a la LT4 líquida, las cápsulas son más fáciles de tomar y el envase es más pequeño y fácil de transportar.

En el momento actual se están evaluando otras vías de administración de LT4, como la intranasal, la sublingual, la intramuscular, la intrarrectal, la transdérmica y en aerosol. Asimismo, se está explorando el uso de nanomateriales para el desarrollo de sistemas de administración que permitan la liberación sostenida de LT4 con el objetivo de mejorar la comodidad del paciente y reducir los costos asociados al tratamiento<sup>5</sup>.

En conclusión, la administración de LT4 en forma de comprimidos es un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo. Sin embargo, las nuevas formulaciones de LT4 oral, como la T4 líquida y las cápsulas de gelatina blanda, pueden ser una buena alternativa terapéutica en casos de baja adherencia al tratamiento debido al ayuno recomendado, dificultades para tragar los comprimidos, cirugía gastrointestinal, pacientes portadores de sonda de nutrición enteral, interacciones farmacológicas, trastornos gastrointestinales que cursan con malabsorción y un control bioquímico deficiente e inexplicable del hipotiroidismo.

## Bibliografía

1. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923–31.
2. Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, Pinsky B, Antunez Flores O, Guo D, et al. Hypothyroidism prevalence in the United States: A retrospective study combining National Health and Nutrition Examination Survey and claims data, 2009-2019. *J Endocr Soc.* 2022;7:bvac172.
3. The Top 200 of 2020 [Internet]. [consultado 14 Oct 2023]. Disponible en: <https://clincalc.com/DrugStats/Top200Drugs.aspx>
4. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40:118–36.
5. Liu H, Li W, Zhang W, Sun S, Chen C. Levothyroxine: Conventional and novel drug delivery formulations. *Endocr Rev.* 2023;44:393–416.
6. La Cour JL, Medici BR, Grand MK, Nicolaisdottir DR, Lind B, Faber J, et al. Risk of over- and under- treatment with levothyroxine in primary care in Copenhagen, Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2021;185:673–9.
7. Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung.* 2012;62:631–6.
8. Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: A prospective study. *Endocrine.* 2016;52:597–601.
9. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Formenti A, Iacobello C, Cristiano A, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: Results of the TICO study. *Thyroid.* 2016;26:197–202.
10. Ducharme M, Scarsi C, Bettazzi E, Mautone G, Lewis Y, Celi FS. A novel levothyroxine solution results in similar bioavailability whether taken 30 or just 15 minutes before a high-fat high-calorie meal. *Thyroid.* 2022;32:897–904.
11. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Antonelli A. L-T4 therapy in enteric malabsorptive disorders. *Front Endocrinol.* 2021;12:626371.
12. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4481–6.
13. Benvenga S, di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine.* 2017;56:138–45.
14. Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, Castelli V, Gatta L, Vaira D, et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine.* 2017;57:394–401.
15. Colucci P, D'Angelo P, Mautone G, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetic equivalence of a levothyroxine sodium soft capsule manufactured using the new food and drug administration potency guidelines in healthy volunteers under fasting conditions. *Ther Drug Monit.* 2011;33:355–61.