

Fallo terapéutico de levotiroxina en el manejo de hipotiroidismo en una institución de salud de Bogotá, D. C. Un estudio analítico de prevalencia

Julián Sánchez Castillo¹, José Julián López Gutiérrez^{2*}

Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Cra. 30 No. 45-03, Bogotá, D. C., Colombia.

¹ Correo electrónico: jusanchezca@unal.edu.co.

² Correo electrónico: jjlopezg@unal.edu.co.

Recibido para evaluación: 28 de agosto de 2013.

Aceptado para publicación: 13 de noviembre de 2014.

RESUMEN

Objetivo: el fallo terapéutico con levotiroxina tiene consecuencias para pacientes, profesionales e instituciones de salud, causado en parte por características farmacocinéticas, interacciones y condiciones especiales de toma del medicamento; el principal objetivo del estudio consistió en determinar la asociación de dichas causas. *Metodología:* estudio analítico de prevalencia para evaluar las principales causas de fallo terapéutico con levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo. *Resultados:* el fallo terapéutico se presentó en el 33,8% de la población en estudio. Los factores protectores son el consumo mayor a 60 meses con OR 0,74 (0,56-0,97), el estado socioeconómico estable OR 0,66 (0,58-0,75), siempre tomarlo con agua OR 0,69 (0,55-0,86) y siempre formularse el medicamento OR 0,66 (0,58-0,75). El único factor de riesgo es el antecedente de colon irritable OR 1,53 (1,34-1,73). La regresión logística no presenta ninguna variable estadísticamente significativa asociada posiblemente al tamaño muestral. *Conclusiones:* se identificaron factores que favorecen el fallo terapéutico (factores de riesgo), y otros que reducen la probabilidad de presentarlo (factores protectores) y el énfasis en ellos puede ser un abordaje diferente al problema que seguramente se presenta en mayor proporción al reportado por este estudio, y sobre el cual no hay soluciones efectivas por la falta de investigación en el tema.

Palabras clave: fallo terapéutico, levotiroxina, hipotiroidismo, factores de riesgo.

SUMMARY

Levothyroxine treatment failure in the management of hypothyroidism in a health institution in Bogotá, D. C. An analytical study of prevalence

Objective: Levothyroxine therapeutic failure has implications for patients, health professionals and institutions, caused in part by pharmacokinetics, interactions and special conditions of taking the drug, the main objective of the study was to determine the association of these causes. *Methodology:* Prevalence analytical study to assess the main causes of treatment failure with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *Results:* The treatment failure occurred in 33.8% of the study population. The protective factors are consumption over 60 months OR 0.74 (0.56-0.97), stable socioeconomic status OR 0.66 (0.58 to 0.75), always take it with water OR 0.69 (0.55 to 0.86) and the drug formulated always OR 0.66 (0.58-.75). The only risk factor is a history irritable colon OR 1.53 (1.34 to 1.73). Logistic regression did not show any statistically significant variable associated possibly to sample size. *Conclusions:* We identified factors that favor therapeutic failure (risk factors), and others that reduce the likelihood of presenting (protective factors) and the emphasis on them can be a different approach to the problem probably occurs in greater proportion to that reported by this study, and on which there is no effective solution for the lack of research on the topic.

Key words: therapeutic failure, levothyroxine, hypothyroidism, risk factors.

INTRODUCCIÓN

El fallo terapéutico está incorporado como reacción adversa en la terminología de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la literatura lo considera un problema que causa más de la mitad de las hospitalizaciones por eventos adversos [1, 2].

Es claro que ningún medicamento es 100% eficaz, y cuando el medicamento sale al mercado y está disponible a una población con enfermedades de base, con variabilidad genética, que recibe otros medicamentos, la eficacia inicial que había sido valorada en los estudios clínicos también disminuye, por eso la evaluación farmacoterapéutica de la inefectividad del medicamento es tan importante [3-5].

Medicamentos como levotiroxina difieren en sus parámetros biofarmacéuticos dentro de las diferentes formulaciones y presentan inconvenientes en la biodisponibilidad por su interacción con fármacos y alimentos. Por esto es importante evaluar el cumplimiento del objetivo farmacoterapéutico y los factores relacionados con la ineficacia de este medicamento [6].

Por otro lado, las evaluaciones de eficacia para levotiroxina en los ensayos controlados no representan la efectividad del medicamento y se requiere estudios que evalúen la bondad de este medicamento en la población en general.

El diseño de este estudio enmarcado dentro de los estudios de utilización de medicamentos y del cual no hay muchos ejemplos, tiene como objetivo evaluar el fallo terapéutico con levotiroxina en el contexto del paciente hipotiroideo que toma el medicamento como una práctica habitual, considerando las diferentes variables relacionadas por la literatura actual [7, 8].

El trabajo pretende contribuir al mejor uso de levotiroxina en hipotiroidismo, realizar recomendaciones sobre la adecuada farmacoterapia y orientar al clínico sobre las causas del fallo terapéutico con levotiroxina para lograr un mejor control de la patología tiroidea [9].

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal con recolección de datos de forma ambispectiva. También se calcula un tamaño de muestra con Epi Info versión 3.5.1 utilizando la herramienta Stat Calc® para estudios descriptivos con un error alfa del 5%, prevalencia de hipotiroidismo en la institución que corresponde al 10%, y una confianza del 95% para un total de 124 pacientes.

Se realiza el estudio con pacientes que cumplen criterios de inclusión y tienen pruebas de TSH (hormona estimulante de la tiroides), se hace la recolección y el análisis de los datos. El estudio contempla los siguientes criterios de inclusión: pacientes con hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina, mayor a doce semanas, valorados en Unisalud sede Bogotá, D. C., mayores de 17 años y menores de 65 años y con control de TSH no menor a 12 semanas después de iniciado el medicamento. Los criterios de exclusión fueron: pacientes no entrevistados o gestantes (pacientes que pueden presentar hipotiroidismo transitorio que resuelve después del embarazo).

Se realiza un análisis de asociación entre el desenlace (no control y control de la patología tiroidea) y ciertos factores relacionados con el fallo terapéutico producto de una búsqueda bibliográfica con identificación de ensayos controlados aleatorios, estudios

de cohorte, de casos y controles y descriptivos entre 2008 a 2011, en las siguientes bases de datos: The Cochrane Library, Medline, Embase, Ovid, Ebsco, Hinari, Imbiomed, Ulrich y bases latinoamericanas SciELO, Lilacs, Pubindex y Redalyc con los términos Mesh: “Adverse event” y “Levothyroxine, Adverse event in hypothyroidism”, “Therapeutic failure” y “Levothyroxine” [12, 13].

Se define el fallo terapéutico de acuerdo con las guías clínicas de NICE del 2011 (National Institute for Health and Care Excellence) como los valores de TSH por encima de 4,0 mU/L o según la referencia del laboratorio [10, 11].

Se analizaron variables sociodemográficas (edad, género, peso corporal, estado socioeconómico estable, escolaridad), clínicas (comorbilidades como dislipidemia, obesidad, depresión y gastritis), uso/administración (dosis, uso de agua, marca comercial, suministro) y de resultado (fallo terapéutico, controlado). Las variables cuantitativas continuas se estimaron con el promedio y la desviación estándar; las cualitativas se describieron utilizando el porcentaje. Por medio del programa SPSS versión 15.00 licenciado por la Universidad Nacional de Colombia, se realizó una regresión logística, con el método de entrada hacia adelante *Forward step*.

RESULTADOS

Resultados de la investigación piloto

Para la realización del Pretest, se efectuaron entrevistas informales a cinco participantes que cumplieran los criterios de inclusión, en cuatro de ellos la patología estaba controlada. Dentro del estudio dos presentaban un índice de masa corporal (IMC) adecuado, es decir, menor a 25 kg/m²; cuatro tenían gastritis crónica, uno presentaba dislipidemia. Con relación al suministro del medicamento, a todos los participantes se les entregó a tiempo, todos lo podían reclamar, a todos se les formuló y todos lo almacenaron en un lugar lejos de fuente solar o agua. En cuanto a consumo, todos los participantes tomaron la levotiroxina con agua. Ninguno de los participantes manifestó la presencia de reacciones adversas con el consumo de levotiroxina.

Del análisis de la investigación piloto se concluyó que el cuestionario tiene los tipos de preguntas más adecuados, los enunciados son correctos y comprensibles, las preguntas fueron de extensión adecuada, la categorización de las respuestas fueron correctas, no existieron resistencias psicológicas o rechazo hacia las preguntas, el ordenamiento interno fue lógico y la duración estuvo dentro de lo aceptable por los encuestados.

Resultados de la investigación

Los valores de TSH muestran que en 82 de ellos la patología está controlada y en 42 no hay control del hipotiroidismo, para una prevalencia de fallo terapéutico del 33,8%.

Variables demográficas

El rango de edad de los participantes está entre los 19 y 65 años, con un promedio de 54,7 años con una desviación estándar de 9,6 años y una mediana de 57 años (figura 1).

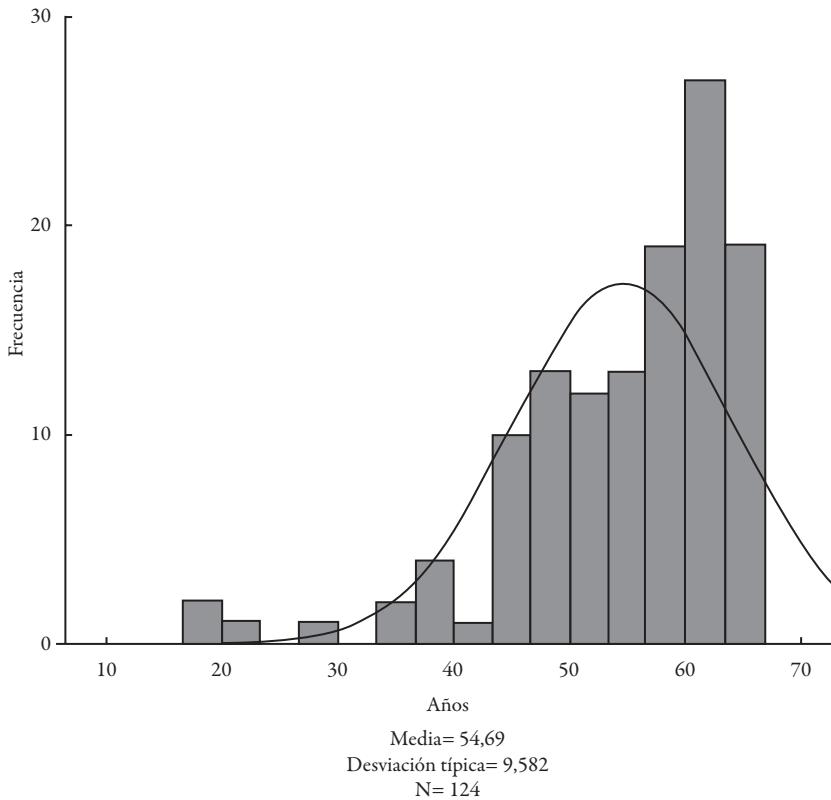


Figura 1. Edad en años de los participantes. Fuente: Elaboración propia con SPSS versión 15.00.

Dentro de las variables demográficas de investigación, se encuentra un mayor porcentaje de participantes de género femenino (88%), dos (1%) no cuentan con condiciones socioeconómicas estables, cuatro (3%) no están escolarizados, cinco (4%) no tienen trabajo estable y tres (2%) no tienen grupo familiar de apoyo.

Variables clínicas

Dentro de las variables clínicas de los participantes el peso está entre 41 a 121 kg, con una media de 68,4 kg. La talla se encuentra entre 139 y 184 cm, con una media de 156,6. El IMC oscila entre 17,5 y 43,1, con una media de 27,8 kg/m². De los participantes, 84 no tenían un IMC adecuado (menor a 25 kg/m²).

En cuanto a los antecedentes patológicos, ninguno de los participantes tiene resección o *bypass* yeyuno-ileal, enfermedad celiaca, intolerancia a la lactosa, insuficiencia renal, insuficiencia hepática ni síndrome de malabsorción que afecten la absorción del fármaco [14-17]. Solo un participante reporta antecedente de infección por *Helicobacter pylori*. En 53 participantes se refería gastritis crónica en su historia clínica, 33 tenían antecedentes de dislipidemia y dos colon irritable.

Variables de uso/administración

La mayoría de los participantes inició con levotiroxina en el 2001 (24 participantes), seguido de los años 2008 (13), 2009 (12), 2003 y 2006 (8), 2005-2010 y 1996 (7). Un participante inició la levotiroxina en 1975 y cinco iniciaron en enero del 2011. Sobre la marca comercial de levotiroxina: 99 (79,8%) consumía Eutirox®, uno Eltroxin®, uno Tiroxin® y 23 no referían la marca.

En cuanto a las bebidas de consumo lo toman solo con agua 113 (91,1%) participantes, y con otras bebidas diferentes al agua 11 (8,9%). Del total de individuos, 14 (11%) fraccionaban la tableta, lo cual puede estar asociado al fallo terapéutico. La mayoría consume 50 mcg/día (29,8%), seguido de 75 mcg/día (23,4%), 100 mcg/día (22,6%), 25 mcg/día (8,1%), 150 mcg/día (4,8%) y otras dosificaciones como 57,5 mcg/día o 62,5 mcg/día que son un promedio de la toma del medicamento a diferentes intervalos. En 71 participantes (57%), la dosis no se encuentra entre 1 y 1,7 por kg de peso (14, 15, 16, 17).

Respecto a las condiciones de suministro, a cuatro (3,23%) no se les entrega el medicamento a tiempo, siete (5,65%) de los participantes no pueden reclamar el medicamento, dos (1,61%) tienen dificultades con la formulación del medicamento, trece (10,48%) refieren que el medicamento en ocasiones no está en la farmacia y dieciséis (12,90%) de los participantes lo almacenan en un lugar lejos de fuente solar o agua [18, 19].

De los participantes, 47 (37,9%) refieren no tomarlo una hora antes del desayuno, 45 (36,3%) han tenido cambio de marca en algún momento y 75 (60,4%) participantes han dejado de tomar levotiroxina en alguna ocasión. Estos comportamientos se han clasificado como factores de riesgo para fallo terapéutico.

Sobre las reacciones adversas, dos referían palpitaciones, dos temblores, uno insomnio, uno nerviosismo, dos debilidad muscular, una epigastralgia, uno mareo o cefalea y un participante lo asocia a la aparición de su cáncer tiroideo. Solo uno suspendió la levotiroxina por la reacción adversa a temblores [5].

Los diez medicamentos de mayor consumo entre los participantes son omeprazol (37,9%), losartán (18,5%), hidroclorotiazida (16,1%), acetaminofén (13,7%), ácido acetilsalicílico (13,7%), amlodipino (9,7%), lovastatina (9,7%), metformina (8,9%), metoprolol (8,9%) y gemfibrozilo (5,6%). Para estos medicamentos se realizó un análisis de interacciones en relación con la levotiroxina, utilizando Micromedex® versión 2.0 Drug Interaction, y se encontró una interacción moderada entre metformina y levotiroxina que da como resultado una disminución de la efectividad del agente antidiabético [5].

Análisis de los grupos de controlados y no controlados

Se definen dos grupos en la investigación: el grupo de controlados que son participantes con valores de TSH entre 0,28 y 4,31, y no controlados, los que se encuentran por fuera de este valor. En la investigación son 82 participantes con hipotiroidismo controlado y 42 con hipotiroidismo no controlado. La tabla 1 muestra la comparación entre los dos grupos [20, 21].

Tabla 1. Comparación entre los grupos control y no control de hipotiroidismo.

Prevalencia fallo terapéutico	Hipotiroidismo controlado	Hipotiroidismo no controlado
	n = 82	n = 42
	33,8%	
Variables demográficas		
Edad en años	N (%)	N (%)
19-29 años	3 (3,7%)	1 (2,4%)
30-39 años	4 (4,9%)	1 (2,4%)
40-49 años	15 (18,3%)	8 (19%)
50-59 años	29 (35,4%)	14 (33,3%)
60-65 años	31 (37,8%)	18 (42,9%)
Género Femenino	74 (90,24%)	35 (83,33%)
Género Masculino	8 (9,76%)	7 (16,67%)
Variables clínicas		
Gastritis	31 (37%)	22 (52%)
IMC > 25	53 (64,63%)	31 (73,81%)

(Continúa)

Tabla 1. Comparación entre los grupos control y no control de hipotiroidismo (*continuación*).

Dislipidemia	23 (28,05%)	32 (23,81%)
Variables de uso/administración		
Dosis correcta (1-1,7)	32 (39,02%)	23 (45%)
Tiempo de consumo en meses 12-60 meses	30 (42%)	23 (65%)
Tiempo de consumo en meses 60-120 meses	40 (57,1%)	12 (34%)
Entrega del medicamento	79 (96,34%)	41 (97,62%)
Siempre reclama el medicamento	76 (92,68%)	41 (97,62%)
Siempre se le formula el medicamento	80 (97,56%)	42 (100%)
Siempre está el medicamento en la farmacia	73 (89,02%)	38 (90,48%)
Siempre lo almacena en un lugar seco y lejos de la exposición solar	69 (84,15%)	39 (92,86%)
Siempre lo toma con agua	71 (86,59%)	41 (97,62%)
Ha dejado de tomarlo	52 (63,41%)	23 (54,76%)
Lo toma una hora antes del desayuno	51 (62,2%)	26 (61,1%)

Variables demográficas

El género femenino es el mayor número tanto en el grupo de hipotiroidismo controlado (90,24%) como en el no controlado (83,33%).

Por rangos de edad, el grupo más numeroso tanto en los participantes con hipotiroidismo controlado frente a los participantes con hipotiroidismo no controlado, es el grupo de mayores de 50 años con 92 (74%) participantes, previamente clasificados por décadas. En cuanto a las condiciones socioeconómicas, ambos grupos tienen similares condiciones.

Variables clínicas

Revisando los antecedentes de importancia para la investigación, el antecedente de gastritis crónica se presenta en la mayoría de los participantes con hipotiroidismo controlado (25%), en comparación con los no controlados (17,74%).

El índice de masa corporal tanto en hipotiroidismo controlado como no controlado no es adecuado (IMC < 25) en ambos grupos, 64,63% y 73,81%, respectivamente.

Colon irritable se encuentra en dos de los participantes con hipotiroidismo controlado y en ninguno de los que no tienen su hipotiroidismo controlado. La mayoría en ambos grupos no tiene colon irritable.

En los pacientes con hipotiroidismo controlado, la mayoría no tenía el antecedente dislipidemia (28,05%) al igual que los no controlados (23,81%).

Variables de uso/administración

En ambos grupos, la mayoría toma el medicamento con agua, controlados 85% y no controlados 92%.

La dosificación fija estuvo en la mayoría de los participantes del grupo controlado 75 (65%), al igual que las dosis móviles interdiarias 7 (77%).

Dosis correcta entre 1 y 1,7 mcg/kg de peso se encontró en el 39,02% de los pacientes con hipotiroidismo controlado y en el 45% de los pacientes con hipotiroidismo no controlado; no había dosis correcta en la mayoría de los dos grupos.

La mayoría de los participantes con hipotiroidismo controlado consumieron levotiroxina por un tiempo de 120 meses y por 60 meses en los no controlados.

La entrega del medicamento se dio en el 96,34% de los pacientes con hipotiroidismo controlado, y en el 97,62% de los no controlados.

A la pregunta, ¿siempre puede reclamar el medicamento?, respondieron que sí el 92,68% de los pacientes con hipotiroidismo controlado y el 97,62% de los participantes no controlados

De los participantes que no pudieron reclamar el medicamento en ambos grupos, la razón fue por tiempo, no por dinero.

Siempre se le formula el medicamento en la mayoría de ambos grupos: para hipotiroidismo controlado es del 97,56% y 100% para hipotiroidismo no controlado.

A la pregunta sobre si “siempre está el medicamento en la farmacia”, ambos grupos respondieron que sí, con el 89,02% para hipotiroidismo controlado y 90,48% para hipotiroidismo no controlado.

A la pregunta, ¿siempre lo almacena en un lugar seco y lejos de la exposición solar?, respondieron sí el 84,15% en el grupo de hipotiroidismo controlado y 92,86% en el grupo de hipotiroidismo no controlado.

Los participantes con hipotiroidismo controlado siempre toman con agua el medicamento el 86,59%, y en los no controlados el 97,62%.

A la pregunta, ¿cambió de marca los últimos tres meses?, respondieron sí el 40,48% en el grupo de hipotiroidismo no controlado, en comparación con el 34,15% con hipotiroidismo controlado. Por lo que hubo mayor cambio de marca en el grupo de hipotiroidismo no controlado.

Dentro de los participantes con hipotiroidismo controlado, 12,20% tenían que fraccionar el medicamento y 10% en el grupo de hipotiroidismo no controlado; la mayoría de ambos grupos no partían el medicamento.

Ha dejado alguna vez de tomarlo el 63,41% de los participantes con hipotiroidismo controlado y el 54,76% con hipotiroidismo no controlado. Se ve mayor adherencia en el grupo de hipotiroidismo no controlado.

A la pregunta, ¿siempre lo toma una hora antes del desayuno?, respondieron sí el 62,2% de los participantes con hipotiroidismo controlado y el 61,10% de los participantes con hipotiroidismo no controlado; en comparación con esta pregunta, respondieron no el 37,8% con hipotiroidismo controlado y el 38,1% con hipotiroidismo no controlado.

Lo toma junto a otro medicamento el 37,8% de participantes con hipotiroidismo controlado y el 38,1% con hipotiroidismo no controlado. No lo toma junto a otro medicamento el 62,2% de los participantes con hipotiroidismo controlado y el 61,9% con hipotiroidismo no controlado.

De las reacciones adversas las más frecuentes dentro del grupo de hipotiroidismo controlado están las palpitaciones, los temblores, el insomnio, la debilidad muscular, el mareo y cefalea, todas con un caso; y en el grupo de hipotiroidismo no controlado las más frecuentes fueron palpitaciones, temblores, nerviosismo, debilidad muscular y epigastralgia, todas con un caso. El estudio no muestra asociación entre el uso de levotiroxina y la aparición de reacciones adversas.

Los medicamentos más utilizados en el grupo de hipotiroidismo controlado son omeprazol cápsula (11,4%), calcio + vitamina D tabletas (10,17%), ácido acetilsalicílico tabletas 100 mg 1 tableta día (5,08%), acetaminofén tableta 500 mg (4,66%), losartán tableta 50 mg 1 tableta cada 12 horas (3,39%) y lovastatina tableta 20 mg 1 tableta día (3%).

En el grupo de hipotiroidismo no controlado los medicamentos más utilizados son omeprazol cápsula (13,76%), calcio + vitamina D tabletas (11,93%), losartán tabletas 50 mg 1 tableta cada 12 horas (7,34%) y acetaminofén tabletas 500 mg 1 tableta cada 6 horas (5,50%).

Existen factores asociados al control y otros al no control del hipotiroidismo que el presente estudio muestra en una población con edades entre los 17 a 65 años; sin embarazo y con diagnóstico de hipotiroidismo primario, la tabla 2 muestra cada medida de asociación en ambos grupos.

Tabla 2. Control y no control del hipotiroidismo.

Factores que favorecen el control del hipotiroidismo		
Variables demográficas	OR	IC 95%
Género masculino	0,79	0,48-1,28
Estado socioeconómico estable	0,66	0,58-0,75
Variables clínicas	OR	IC 95%
Depresión	0,8	0,47-1,34
Gastritis	0,81	0,62-1,07
Variables de uso	OR	IC 95%
Dosificación (dosis fijas y móviles)	0,84	0,58-1,22
Dosis correcta (1-1,7)	0,92	0,70-1,19
Tiempo de consumo mayor a 120 meses	0,74	0,56-0,97
Entrega del medicamento	0,88	0,49-1,57
Siempre reclama el medicamento	0,76	0,54-1,05
Siempre se le formula el medicamento	0,66	0,58-0,75
Siempre está el medicamento en la farmacia	0,95	0,65-1,40
Siempre lo almacena en un lugar seco y lejos de la exposición solar	0,79	0,60-1,04
Siempre lo toma con agua	0,69	0,55-0,86
Cambió de marca	0,91	0,69-1,20
Factores que no favorecen el control del hipotiroidismo		
Variables demográficas	OR	IC 95%
Grupos de edad: < 50 años y > 50 años	1,05	0,80-1,39
Trabajo estable	1,11	0,53-2,29
Grupo extrafamiliar de apoyo	1,33	0,33-5,34

(Continúa)

Tabla 2. Control y no control del hipotiroidismo (*continuación*).

Factores que favorecen el control del hipotiroidismo		
Vivienda propia	1,33	0,33-5,34
Escolarizado	1,33	0,50-3,58
Grupo familiar de apoyo	2,01	0,40-10
Variables clínicas	OR	IC 95%
IMC	1,15	0,89-1,48
Síndrome colon irritable	1,53	1,34-1,75
Dislipidemia	1,07	0,82-1,41
Uso de medicina alternativa	1,27	0,97-1,67
Variables de uso	OR	IC 95%
Marca comercial (Eutirox®/otras marcas)	1,13	0,80-1,60
Fraccionar el medicamento	1,09	0,76-1,56
Ha dejado alguna vez de tomarlo	1,13	0,87-1,48
Factores no relacionados con el control del hipotiroidismo		
Variables de uso	OR	IC 95%
Siempre lo toma una hora antes del desayuno	1	0,77-1,30
Lo toma junto a otro medicamento	1	0,77-1,29
Reacciones adversas con levotiroxina		
Reacciones adversas con levotiroxina	0,67	0,34-1,29

DISCUSIÓN

El tamaño de muestra calculado fue de 124 pacientes basado en el total de personas que tenían prescripción de levotiroxina. Sin embargo, el tamaño de la muestra resultó insuficiente por la falta de estudios previos que permitieran conocer la prevalencia del fallo terapéutico. De todas formas, los resultados del estudio nos dan una idea muy cercana de lo que ocurre con el problema y que futuras investigaciones pueden utilizar para evaluar la situación de fallo terapéutico en otras poblaciones, que por el conocimiento del tema no estarán muy lejos de lo definido hasta ahora, ya que es muy acorde con la plausibilidad biológica y lo conocido en materia teórica [12, 13].

La edad promedio en la población de estudio corresponde con lo reportado por la literatura, y aunque existe un grado de dispersión que implica que hay un porcentaje que se puede estar saliendo de este promedio hasta nueve desviaciones estándar es algo aceptable,

si se tienen en cuenta los rangos de edad tan amplios que se tomaron de los criterios de inclusión [12, 13].

La población está concentrada en el género femenino similar con lo que ocurre con las estadísticas poblacionales. El índice de masa corporal no adecuado o superior a 25 kg/m² en los pacientes hipotiroideos es un problema que plantea retos en el análisis de causas, pero también de soluciones en el campo nutricional, de actividad física o de tratamiento farmacológico que reduzcan el peso en estos pacientes, ya que esto podría estar implicado en el fallo terapéutico de estos pacientes como también en aumento del riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad tiroidea [24].

El antecedente de dislipidemia se presentó en la tercera parte de los participantes, lo cual indica que el hipotiroidismo puede estar muy ligado a esta patología y, desde el punto de vista clínico, se debe tener en cuenta siempre en la evaluación del paciente hipotiroideo, más ahora que estudios clínicos respaldan la asociación de dislipidemia y de la enfermedad aterosclerótica [25].

El hipotiroidismo no controlado o fallo terapéutico con levotiroxina se define como niveles no adecuados de hormona estimulante de la tiroides (TSH), porque signos y síntomas de hipotiroidismo no son muy específicos en comparación con los niveles hormonales. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que el análisis bivariado se realiza con base en esta premisa. El diseño del estudio de corte transversal no permite realizar un seguimiento del control de la patología en la población de estudio; por esta razón, los pacientes que en algún momento estaban no controlados pueden perder esta condición. Para evaluar esta situación es importante contar con estudios de seguimiento de cohortes en el tiempo, tipo de ensayos clínicos o cohortes [20, 21, 26].

La prevalencia de fallo terapéutico no es despreciable en razón a que algunos estudios reportan 35% de fallo terapéutico con levotiroxina y refleja la magnitud del problema sobre el cual —como se ha mencionado anteriormente— existe poca investigación, producto tal vez del concepto que la existencia del medicamento en sí misma es la solución al problema de salud, pero sin tener en cuenta que esta tecnología utilizada de forma incorrecta no cumple con el objetivo para el cual fue diseñada [12, 13].

El clasificar de una forma novedosa a los participantes en hipotiroidismo controlado y no controlado o también llamado fallo terapéutico y asociarlo a los diferentes factores considerados como claves desde la literatura, permite generar una información muy útil para el clínico que se enfrenta a estas situaciones y debe priorizar en el manejo del problema.

Al evaluar los resultados se admite que no hay plausibilidad biológica en factores como la depresión y la gastritis, ya que no hay coherencia con la literatura para afirmar que

estas patologías favorecen el control del hipotiroidismo; también debido a que estos son resultados de un estudio farmacoepidemiológico o estudio de utilización de medicamentos que muestran el problema en el espacio habitual de consumo del medicamento con un diagnóstico, en algunos casos, sin confirmación clínica.

Los problemas de suministro no son los más frecuentes en los participantes, pero son un problema que está presente y es un punto importante para el control del hipotiroidismo; se sale de los alcances de la investigación el evaluar la calidad de almacenamiento en las farmacias donde se dispuso el medicamento, pero existe la garantía del control que realiza instituciones de vigilancia y control en la habilitación de estos establecimientos. Asimismo, no se realiza seguimiento a los lotes de medicamentos con fallo terapéutico, ya que no era una información disponible para el investigador; pero se aclara que la certificación en buenas prácticas de manufactura por parte de instituciones regulatorias garantiza que el medicamento recibido por los participantes contaba de base con estas condiciones [22].

Como estudio de utilización de medicamentos permite, entre otras cosas, encontrar que en la dosificación no hay relación con las dosis por peso recomendadas por la literatura y mostrar que en el análisis bivariado el uso de una adecuada dosis por kilogramo de peso es un factor que favorece el control del hipotiroidismo [23].

Entre mayor tiempo de consumo del medicamento menor riesgo de fallo terapéutico es algo que puede ser lógico, pero que la literatura disponible no ha documentado y que obedece probablemente al control de factores asociados al paciente como la adherencia o la toma adecuada del medicamento.

Llama la atención la poca adherencia al medicamento y como el 60% de los participantes tienen un riesgo relativo de fallo terapéutico de 1,13 que aún sin contar con estudios previos que permitan la comparación, debe generar en el profesional de salud la búsqueda de estrategias activas para mejorar esta situación.

Sobre los problemas de consumo, el 37% no lo toma una hora antes del desayuno y el 37% lo toma junto a otro medicamento; pero estos dos problemas que pueden interferir con la absorción de levotiroxina no mostraron una asociación con el fallo terapéutico, posiblemente relacionado con el tamaño de la muestra. Estos resultados pueden generar controversia, ya que guías clínicas dan estas recomendaciones como ciertas, pero se basan en un nivel bajo de evidencia clínica como estudios de casos y opiniones de expertos [27, 28].

Otro problema de consumo es la toma del medicamento con agua, que si bien es un factor que favorece el control del hipotiroidismo, un 9% de los participantes no lo hace,

y el problema es mayor cuando actualmente prescriptores recomiendan la toma del medicamento con otro tipo de bebidas con el convencimiento de transmitir el mensaje correcto; y el problema se extiende si no solo los prescriptores hacen las recomendaciones erróneas, sino también otros profesionales de salud o, peor aún, personas cercanas a los pacientes. Por lo anterior, es importante reconocer que en este campo, el trabajo educativo va más allá de la intervención en el paciente y genera retos como el trabajo en comunidad, en grupos familiares o poblaciones específicas.

El 11% de los participantes fraccionaba el medicamento, acción que favorece el fallo terapéutico; pero esto implica que el sistema de salud permita a pacientes recibir las dosis correctas y bien prescritas sin que se vean en la necesidad de fraccionar el medicamento y con ello tener problemas de biodisponibilidad que pueden generar más costos derivados de un hipotiroidismo no controlado en el mediano o largo plazo [29, 30].

Por último, es afortunado encontrar que las reacciones adversas no son frecuentes con el consumo de levotiroxina y que el medicamento no es un factor que favorezca eventos no deseados. Sin embargo, en la clínica es muy importante estar atento a síntomas que bien podrían ser producto de una reacción adversa, pero que el paciente no percibe como tal y en ciertas ocasiones son un problema de salud.

CONCLUSIONES

Se identificaron factores que favorecen el fallo terapéutico (factores de riesgo), y otros que reducen la probabilidad de presentarlo (factores protectores) y el énfasis en ellos puede ser un abordaje diferente al problema que seguramente se presenta en mayor proporción al reportado por este estudio, y sobre el cual no hay soluciones efectivas por la falta de investigación en el tema.

AGRADECIMIENTOS

Al consultorio farmacéutico de Unisalud por su apoyo en el presente estudio y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo académico.

REFERENCIAS

1. A. Figueras, C. Pedros, M. Valsecia, Therapeutic ineffectiveness: Heads or tails?, *Drug Safety*, **25**(7), 485-487 (2002).
2. R.H. Meyboom, M. Lindquist, A.K. Flygare, C. Biriell, J.R. Edwards, The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction, *Drug Safety*, **23**(2), 95-99 (2000).
3. I.R. Edwards, J.K. Aronson, Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis and management, *Lancet*, **356**(9237), 1255-1259 (2000).
4. World Health Organization, "The safety of medicines in public health programs, pharmacovigilance: An essential tool", Ginebra, 2006.
5. J. Aronson, R. Ferner, Joining the DoTS: New approach to classifying adverse drug reactions, *BMJ*, **327**(7425), 1222-1225 (2003).
6. Thyroxine, Micromedex. URL: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>, consultado en julio de 2013.
7. Thyroxine, NCBI. URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=853>, consultado en julio de 2013.
8. B.G. Katzung, "Farmacología básica y clínica". 10ª edición, Manual Moderno, México, 2007.
9. J.M. López, Hipotiroidismo, URL: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/tiroidea/Hipotiroidismo.html>, consultado en julio de 2013.
10. BTA, ACB, BTF, UK guidelines for the use of thyroid function tests. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation, Londres, 2006.
11. Hypothyroidism clinical guidelines, Nice CKS, URL: <http://cks.nice.org.uk/hypothyroidism#!prescribinginfosub:4>, consultado en agosto de 2013.
12. P.B. Martínez, E. García-Jiménez, F. Martínez-Martínez, Análisis del efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hipotiroideos que acuden a una farmacia comunitaria, *Atención Primaria*, **43**(1), doi: 10.1016/j.aprim.2009.12.012 (2011).

13. J. Hennessey, A. Malabanan, B. Haugen, E. Levy, "Adverse event reporting in patients treated with Levothyroxine: Results of the Pharmacovigilance Task Force Survey of the American Thyroid Association", American Association of Clinical Endocrinologists and the Endocrine Society, Boston, 2010.
14. N. Singh, P.N. Singh, J.M. Hershman, Effect of calcium carbonate on the absorption of Levothyroxine, *JAMA*, **283**, 2822-2825 (2000).
15. W.L. Green, New questions regarding bioequivalence of Levothyroxine preparations: A clinician's response, *AAPS J.*, **7**(1), E54-58 (2005).
16. Watson Pharma, Inc., Unithroid® (Levothyroxine sodium tablets, USP) prescribing information, Corona, CA, 2000.
17. Jones Pharma, Inc., Levoxyl® (Levothyroxine sodium tablets, USP) prescribing information, St. Louis, MO, 2004.
18. U. Bergman, C. Popa, Y. Tomson, B. Wettermark, T.R. Einarson, H. Åberg, F. Sjöqvistdrug, Utilization 90% – A simple method for assessing the quality of drug prescribing, *Eur. J. Clin. Pharmacology*, **54**, 113-118 (1998).
19. Y. Tomson, A. Wessling, G. Tomson, General practitioners for rational use of drugs, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **47**, 213-219 (1994).
20. J.J. Díez, Hipotiroidismo subclínico, *Endocrinol. Nutr.*, **52**(5), 251-259 (2005).
21. A. Berg, J. Allan, P. Frame, C. Homer, M. Johnson, J.D. Klein, T.A. Lieu, F. Jeffrey, N. Pender, A. Siu, S. Teutsch, C. Westhoff, S. Woolf, Screening for thyroid disease: Recommendation statement, *Ann. Intern. Med.*, **140**(2), 125-127 (2004).
22. L.F. Ponce D'León, A. Rodríguez, Buenas prácticas de manufactura vigentes y su relación con la garantía de la calidad, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **20**, 63-68 (1992).
23. S. Grozinsky-Glasberg, A. Fraser, E. Nahshoni, A. Weizman, L. Leibovici, Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: Meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**, 2592-2599 (2006).
24. Levothyroxine sodium. Drugs Monograph, URL: <http://www.drugs.com/monograph/levothyroxine-sodium.html>, consultado en agosto 2014.
25. D. Rennie, Thyroid storm, *JAMA*, **277**, 1238-1243 (1997).

26. G. Canaris, N. Manowitz, G. Mayor, E. Chester, The Colorado thyroid disease prevalence study, *Arch. Intern. Med.*, **160**, 526-534 (2000).
27. J.H. Lazarus, Thyroid disease in pregnancy and childhood, *Minerva Endocrinol.*, **30**(2), 71-87 (2005).
28. The American Thyroid Association Professional Guidelines, URL: <http://thyroidguidelines.net>, consultado en julio de 2013.
29. B.B. Wolfson, Comment: Therapeutic failure with Levothyroxine brand interchange, *Ann. Pharmacother.*, **29**, 1049-1050 (1995).
30. P.M. Copeland, Two cases of therapeutic failure associated with Levothyroxine brand interchange, *Ann. Pharmacother.*, **29**, 482-485 (1995).