Editorial

Diversidad de formulaciones de L-Tiroxina y peligros asociados

Diversity of L-Thyroxine formulation and its associated risks

El mercado de los medicamentos es extraordinariamente activo. Así como algunas formulaciones dejan de ser fabricadas, en general por su reducida demanda, otras aparecen bajo nuevos rótulos de fantasía expandiendo la oferta al médico con un abanico de nombres y orígenes distintos para un mismo compuesto farmacológico.

En el ámbito endocrinológico un buen ejemplo de esta situación se da en relación con la levo tiroxina –versión sintética de la tiroxina natural– totalizando a la fecha al menos 5 marcas distintas en nuestro país. Este hecho en sí no es criticable, salvo que la contienda propia del mercado por posesionar el producto se traslade a las farmacias, dispensadores institucionales y a los propios pacientes, actuando bajo la premisa que formulaciones de distintos orígenes, por el hecho de declarar igual concentración por unidad del mismo compuesto farmacológico, son perfectamente intercambiables unas por otras, más aún, si el paciente sale favorecido con un menor precio de adquisición. Esta proposición es errónea porque más allá de probar que las cantidades de L-tiroxina en las presentaciones son homologables, falta certificar que tienen condiciones semejantes de absorción digestiva, y ya dentro del organismo una igual bioequivalencia; es decir, a cantidades iguales pueden seguir efectos disímiles. Hablar de efectos distintos implica reconocer insuficiencias o excesos de actividad con una misma dosis de dos formulaciones distintas. Este desajuste en el caso de la L-tiroxina que nos interesa, implica efectos secundarios que pueden, según la edad y condición del paciente, originar efectos deletéreos tanto a corto como a más largo plazo. En respaldo del cuidado que hay poner en este aspecto, está la reconocida sensibilidad del organismo frente a cambios en las dosis administradas, cambios que se inician a nivel subclínico y luego se hacen semiológicamente evidentes. Sin embargo, en ambas condiciones, subclínica o clínica, la distorsión es detectada por la hipofisis, y expresada según la cantidad de TSH secretada lo que constituye el mejor indicador del efecto biológico de las hormonas tiroideas.

Los endocrinólogos hemos constatado la diferencia de tolerancia del paciente ante cambios de dosis que pueden variar en 10 a 15 mcg/d. Así, un discreto exceso de L-tiroxina puede derivar en un mayor riesgo de arritmia cardíaca en el paciente susceptible, o al revés, una dosis ligeramente insuficiente favorecer el crecimiento de un eventual remanente en un paciente operado de cáncer de tiroides.

El primer punto a certificar es si un determinado producto contiene por unidad una concentración, medida por HPLC, que no puede dejar de estar comprendida entre el 90% y 110% de lo que señala en su rotulación el propio medicamento. Este es el criterio de USP. Sin eliminar lo anterior la Drug Price Competition Act de 1984 estableció que las drogas genéricas se podían considerar en este aspecto bioequivalentes a la droga pionera si cumplían con dos características: a) alcanzar una concentración máxima en sangre no inferior al 90% de la que alcanza la droga pionera y b) que el área bajo la curva de su concentración sanguínea en el tiempo debe estar comprendida entre el 80% y el 125% de la curva propia de la droga de referencia. Este concepto de bioequivalencia se alcanza cuando la tasa y cuantía de la absorción de las drogas en comparación no son estadísticamente diferentes, al ser usadas en sujetos o pacientes en iguales dosis y bajo condiciones experimentales similares. Esta definición no depende del “end point” biológico que es el TSH en el caso de la L-tiroxina. La complejidad de esta mirada de bioequivalencia se presenta en el trabajo de Blakesley et al¹, donde 33 voluntarios normales recibieron aleatoriamente y en forma cruzada dosis de L-Tiroxina de 600, 450 y 400 mcg/d dadas como una toma única diaria, midiendo las concentraciones de T4 por un periodo de 96 horas. Aunque las tres curvas eran distintas, la diferencia entre la concentración mayor y las dos menores era de 25 y 33%, respectivamente, pero la comparación entre el aporte de 450 y 400 mcg mostraba una diferencia de sólo 12,5% cumpliendo con el criterio de bioequivalencia señalado precedentemente. La implicancia del estudio es que si no podemos diferenciar 450 mgs de 400 mcg basado en este modelo farmacocinético, entonces es altamente probable que 100 mcg no puedan ser distinguidos de 88 ó 112 mcg. Este espectro de incertidumbre hace que los médicos tratantes debamos tener especial cuidado en razón de eventuales repercusiones en nuestros pacientes y que el criterio bio-endocrinológico de compensación que aporta la medición de TSH debe ser una herramienta siempre disponible.

Si el problema es contar con un dato certero de bioequivalencia, para proceder juiciosamente al eventual cambio de