

ARTÍCULO ORIGINAL

Pseudomalabsorción como causa de altos requerimientos de levotiroxina: experiencia en el Hospital Universitario San Vicente Fundación

Carlos Alfonso Builes Barrera¹, Susana Álvarez Pérez² Alejandro Román-González

¹ Médico especialista en Endocrinología. Endocrinólogo de Adultos Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente de la sección de Endocrinología de la Universidad de Antioquia. Miembro de Número Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Grupo de Endocrinología y Metabolismo U de A.

² Estudiante de pregrado-Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia

³ Médico especialista en Endocrinología. Endocrinólogo de Adultos Hospital Universitario San Vicente Fundación. Miembro Asociado de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Correspondencia: Dr. Carlos Alfonso Builes Barrera

Correo electrónico: endocrinobuiles@gmail.com

Fecha de recepción: 18/09/2015

Fecha de aceptación: 23/09/2015

Resumen

Se presentan cinco casos de pacientes con hipotiroidismo primario y altos requerimientos de levotiroxina, que luego de haber tenido un abordaje convencional en el ajuste de las dosis necesarias de levotiroxina por el peso y etiología de hipotiroidismo, recomendación y educación para el consumo adecuado de levotiroxina, optimización de la calidad del medicamento recibido, eliminación de interferencias con la absorción por medicamentos o alimentos, reposición de deficiencia de vitamina B12, desparasitación, descartar enfermedad celíaca y gastritis autoinmune atrófica, persisten con TSH elevada pese al uso de dosis altas de levotiroxina (mayores de 2,5 µg/kg/día). Se les practicó prueba de absorción de levotiroxina con 1.000 µg en dosis única de carga y evaluación de los incrementos de T4 libre a las 2 y 4 horas en cuatro pacientes y en uno con suministro semanal de la dosis de levotiroxina y evaluación semanal de T4 libre. Se confirmó en los cinco pacientes la capacidad de absorción de levotiroxina, constituyendo cinco casos de pseudomalabsorción de levotiroxina.

Palabras claves: hipotiroidismo, TSH, pseudomalabsorción, levotiroxina.

Abstract

Five patients with primary hypothyroidism and high levothyroxine dose requirements (>2.5 µg/kg/day) are presented.

All patients had usual adjustment of the levothyroxine dose according to weight and hypothyroidism etiology. Patients were educated about the appropriate way of drug intake, the quality of the hormone replacement was assessed and withdrawal of all medications potentially interrupting with the levothyroxine absorption was done. All patients had vitamin B12 replacement, were treated for gastrointestinal parasites and celiac disease and autoimmune atrophic gastritis was ruled out. Despite correction of all this factors these patients had elevated TSH. To evaluate a potential mala-absorptive case all patients underwent a levothyroxine absorption test. In 4 cases, 1000 µg of levothyroxine was administered and free T4 was evaluated at 2 and 4 hours after intake of the drug. In 1 case, the levothyroxine was administered weekly with free t4 evaluation. Appropriate levothyroxine absorption was confirmed in all cases and the diagnosis of pseudo mal-absorption of levothyroxine was done.

Key words: hypothyroidism, TSH, pseudo mal-absorption, levothyroxine

Introducción

El hipotiroidismo es, usualmente, una enfermedad fácilmente tratable. La gran mayoría de los pacientes con hipotiroidismo establecido y sin función tiroidea residual se pueden tratar con levotiroxina con dosis cercanas a 1,6 µg/ kg/día⁽¹⁾. Sin embargo, cerca del 1% de los pacientes requieren dosis más altas de lo esperado para lograr un adecuado control. La necesidad de dosis mayores a 2,5 µg/kg/día para mantener una hormona tiroestimulante (TSH) en rango normal se considera como altos requerimientos de levotiroxina. Las principales causas son la mala adherencia al medicamento, interferencias con alimentos, medicamentos que alteran la absorción de la hormona, inducción hepática o modificación de la fracción libre disponible y alteraciones gastrointestinales incluyendo la malabsorción. Algunos de estos pacientes no presentan ninguna de estas alteraciones luego de un estudio completo y requiere la realización de estudios de absorción hormonal. Durante este procedimiento se administra de forma supervisada levotiroxina oral y se evalúan los niveles de T4 libre con el objetivo de demostrar una enfermedad malabsortiva.

Cuando se demuestra que el paciente presenta una absorción normal debe considerarse el diagnóstico de pseudomalabsorción⁽²⁾, fenómeno asociado en algunas ocasiones a ganancias secundarias y a trastornos psiquiátricos^(3,4). En este reporte se presenta la experiencia del Hospital Universitario San Vicente Fundación con cinco pacientes con altos requerimientos de levotiroxina sin lograr normalización de su TSH en forma ambulatoria, que necesitaron pruebas diagnósticas adicionales para lograr establecer la causa de su hipotiroidismo primario descompensado.

Métodos

Se revisó la base de datos de interconsultas y pacientes hospitalizados por el servicio de endocrinología del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Se identificaron 1.144 pacientes evaluados por el servicio desde el año 2009 hasta el 2015 y se extrajeron los datos de la historia clínica de los pacientes a quienes se les hizo prueba de absorción de levotiroxina. Se diagnosticaron cinco pacientes con pseudomalabsorción de levotiroxina. Se tomaron las variables demográficas, los valores de TSH, T4 libre basal y poscarga de levotiroxina.

Prueba de absorción de levotiroxina

Se realizó la prueba mediante supervisión directa por personal médico o por personal de enfermería. Se administraron 1.000 µg vía oral de levotiroxina en dosis única y se midió T4 libre en el momento previo de la carga de levotiroxina, a las 2, 4 y 6 horas de administrado el medicamento. Se consideró absorción anormal como la incapacidad de aumentar un 100% el valor de T4 libre con respecto al basal como ha sido descrito previamente⁽⁵⁾.

Implicaciones éticas

La revisión de las historias clínicas para este estudio fue autorizada por el comité de investigaciones del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Para la realización intrahospitalaria de la prueba de absorción se dio explicación previa al paciente de forma verbal y se diligenció el consentimiento informado escrito respectivo, al momento de la hospitalización.

Caso 1

Hombre de 50 años con peso de 91 kg. Con antecedente de hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves y nódulo tiroideo frío, con reporte de neoplasia folicular en la biopsia aspirado con aguja fina que fue llevado a tiroidectomía total (2010) con posterior desarrollo de hipotiroidismo posquirúrgico. La patología final reportó tiroiditis linfocítica crónica sin signos de malignidad. Fue referido a la consulta de endocrinología por la dificultad en el control del hipotiroidismo, pese

al consumo de levotiroxina en la presentación comercial de Synthroid® con incrementos progresivos en la dosis hasta 400 µg/día (4,39 µg/kg/día).

Además de los estudios para descartar interferencias con la absorción de la medicación, el paciente recibió incrementos progresivos de la dosis de levotiroxina hasta 7 tabletas diarias de la presentación comercial Eutirox® de 150 µg (1.050 µg/diarios: 11,5 µg/kg/día), persistiendo con hipotiroidismo descontrolado y sintomático.

Recibió tratamiento para gastritis crónica, *H. pylori*, recibió antiparasitarios, se educó para evitar cualquier tipo de interferencias con fibras, laxantes, antiácidos o comida luego del consumo de la medicación, guardando una hora de diferencia entre su consumo y los alimentos. Se descartó la presencia de anticuerpos contra células parietales gástricas, anticuerpos antigliadina y se suplementó con vitamina B12 para alcanzar niveles mayores de 400 pg/ml.

Ante las dificultades para lograr un control adecuado, el 16 de septiembre del 2011 se realizó la primera prueba de absorción de levotiroxina con 1.000 µg vía oral que confirmó la absorción normal, alcanzando valores supranormales de T4 libre a las dos horas luego de la carga oral (**tabla 1**). Como antecedente importante, el paciente, tres años atrás, luego de la muerte de su madre presentó duelo patológico por lo que se solicitó evaluación por psiquiatría y en su concepto se descartó evento depresivo o trastorno de personalidad.

Tabla 1. Pruebas tiroideas del paciente 1

Fecha	TSH mUI/L	T4 libre (0,9- 1,7 ng/ dl)	Dosis de Lt4
Ene 2011		0,26	
Jun 2011	200		300
Ago 2011	223		750
Sept 2011		1,58 (30 minutos) 1,87 (2 horas post Lt4)	1.000 µg (carga)
Oct 2011	243	0,24	600
Nov 2011	156	0,41	
Dic 2011	89,1	0,57	
Mar 2012	236	0,11	750
Oct 2012	243	0,24	
Jul 2014	0,6	1,99	400

En noviembre de 2012, pese al consumo de levotiroxina de marca Eutirox®, en dosis de 1.050 µg/día y suplencia con vitamina B12 mensual, el paciente persistía con niveles elevados de TSH y síntomas claros de abotagamamiento facial, frío, lenti-

tud psicomotora y dolor muscular generalizado por lo que se hospitaliza para supervisión del consumo de levotiroxina y se realiza la segunda prueba de absorción con 1.000 µg de levotiroxina (Eutirox®) demostrando que la T4 libre nuevamente alcanzó niveles supranormales a las dos horas (2,72 ng/dl valor de referencia normal (VR) hasta 1,7 ng/dl) y confirmando la capacidad intacta de absorción intestinal.

El paciente tuvo asistencia irregular a los controles médicos con endocrinólogo, reapareciendo a consulta sólo al estar muy sintomático. En julio de 2014 se suministraron en el consultorio 700 µg de levotiroxina, esta dosis se repitió a la semana y se documentó aumento del valor de T4 libre de 0,2 a 1,19 ng/dl a las semana y a 2,1 ng/dl a los 15 días, se continuó en ese momento con 750 µg/día con mejoría sintomática e incluso con desarrollo de palpitaciones, por lo que se hizo reducción de la dosis a 400 µg/día.

Pese a que se contactó al paciente y se proporcionaron los medios para la consecución de la cita médica para continuidad del tratamiento y seguimiento, el paciente no volvió a control médico por cerca de diez meses. Regresó en agosto/15 con hipotiroidismo descompensado, TSH en 213 mUI/L, T4 libre 0,37 ng/dl (0,8-1,8) y con la dosis supervisada semanal de 1.000 µg en dos semanas bajo 6 kilos, mejoró su estado general y normalizó los niveles de T4 libre.

Caso 2

Mujer de 28 años, con peso 61 Kg. Con hipotiroidismo posquirúrgico posterior a tiroidectomía total y vaciamiento central por cáncer papilar de tiroides estadio 1 (T2 N1 M0) en 2004 más terapia ablativa con yodo radioactivo 120 mci. En el 2011, consumiendo 150 µg de lunes a sábado y 400 µg los domingos presentaba TSH en 0,04 mUI/L. Posteriormente la paciente comienza a necesitar incrementos progresivos de la dosis de levotiroxina para lograr niveles en meta de TSH. En diciembre de 2012, recibiendo 400 µg de lunes a viernes y 350 µg sábado y domingo (2.700 µg/semana - 6,3 µg/kg/día) tiene TSH en 0,09 con T4 libre en 1,97 ng/dl (VR 0,7-1,48) por lo que se reduce la dosis a 300 µg/día de la presentación Eutirox® (tabla 2).

Durante los ajustes se adicionó suplencia mensual con vitamina B12 a una dosis de 1 mg para asegurar niveles mayores de 400 pg/ml. Durante todo su seguimiento ha tenido valores menores de 0,2 ng/ml de tiroglobulina, aun con valores de TSH mayores de 100 mUI/L y con anticuerpos antitiroglobulina negativos.

La paciente tuvo su primera prueba de absorción de levotiroxina que mostró adecuada elevación de los valores de T4 libre en sangre luego de suministrar 1.000 µg de carga de levotiroxina en 2012. Ante el incremento creciente de las dosis de levotiroxina (hasta 600 µg/día: 9,8 µg/kg/día), pese a dar reposición con vitamina B12 y vitamina C efervescente 1 gramo diario, haber formulado antiparasitarios y descartar

Tabla 2. Pruebas tiroideas de la paciente 2

Fecha	TSH (0,4-4 mUI/L)	T4 libre (0,9-1,7 ng/dl)	Dosis de LT4
20/11/2012	0,09	1,97	400 µg lun a vie y 350 µg sab y dom
22/02/2013	14,7	1,04	300 µg lun a sab y 400 dom
21/03/2013	100		400 µg lun a sab y 300 dom
06/05/2013	0,1		400 µg / día
05/04/2014	307		400 µg/ día
22/06/2014	0,3		600 µg / día
28/07/2014	149,2		600 µg / día
14/08/2014	263		600 µg / día
30/08/2014	239	<0,4	600 µg / día
02/09/2014	377,8	<0,4	600 µg / día
06/09/2014		1,34	300 µg / día
07/09/2014		1,4	300 µg / día
08/09/2014	11,71	1,61	300 µg / día

presencia de anticuerpos anti gliadina, se decidió hospitalizar para nueva prueba de absorción. El día de ingreso al hospital en septiembre del 2014 con niveles de vitamina B12 en 715 pg/ml, la TSH en 377,84 mUI/L (VR 0,4-4) y la T4 libre < 0,40 ng/dl (VR 0,9-1,7).

El primer día de su hospitalización recibió 1.000 µg de levotiroxina genérica a primera hora de la mañana, se verificó su consumo por parte del personal de enfermería y tuvo su permanencia con la paciente durante diez minutos. Los resultados de T4 libre no incrementaron en las mediciones (tabla 3) y se planteó la sospecha de que la paciente hubiese podido expulsar las pastillas o la duda de la falta de incremento por calidad del medicamento. Se decide repetir la prueba al día siguiente con el suministro por sonda nasogástrica pero la paciente se negó completamente y se hizo con personal de enfermería acompañándola durante 2 horas y con la presentación de levotiroxina (Eutirox®), logrando demostrar los incrementos de la T4 libre en las siguientes horas.

Tabla 3. Resultados de prueba de absorción de carga de 1.000 µg de levotiroxina en la paciente 2

Fecha	T4 libre Inicial (ng/dl)	T4 libre 2 horas	T4 libre 4 horas	T4 libre 6 horas
Sept 2 de 2014	< 0,40	< 0,40	< 0,40	< 0,40
Sept 3 de 2014	< 0,40	1,72	1,57	1,29

La paciente actualmente no vive en Medellín y pese a que se le ha contactado no ha tenido nuevo control médico hace más de seis meses; sin embargo, refiere estar clínicamente mejor, tomando 300 µg/día de levotiroxina.

Caso 3

Paciente femenina de 34 años de edad con 96 Kg de peso, con antecedente de hipotiroidismo primario autoinmune diagnosticado a la edad de 12 años, con dificultad para lograr niveles de TSH en rangos normales de manera continua. (tabla 4). Inicialmente, la dosis de levotiroxina (Eutirox®) fue de 150 µg/día; sin embargo, debido a las variaciones en los niveles de TSH, la paciente requirió incrementos progresivos hasta alcanzar una dosis de 500 µg/día (5,2 µg/kg/día).

Tabla 4. Pruebas tiroideas en paciente 3

Fecha	TSH (mUI/L) (0,4-4,2)	T4 L (ng/ dl) (0,8-1,9)	Dosis de Levotiroxina
Ago/04	0,12		
Oct/ 04	0,1		
Dic/ 04	22,17		
Feb/ 05	7,81		
Ene 31/ 06	42,8		
May 9/ 06	44,51		
Ago 1/06	53,46	0,0 ng /dl	
Dic 06/06	2,66	6,3 ug/dl (5,1-14,1)	
Feb 26/06	86,1	0,76 ng/dl	
Jun 8/07	1,37		
Oct 10/07	4,2	1,31 ng/dl	
Jul 24/08	23,7		
Oct 24/08	0,13	1,36 ng/dl	
Ene 28/09	17,0		
Dic 14 /09	409	0,4 ng/dl	500 µg/día LT4
Oct/10	0,11		300 µg/ d LT4
Jun/12	306	0,03 ng/ dl	500 µg/ día

Fue llevada al servicio de urgencias por episodio de síncope e hipotensión arterial y se encontró TSH en 409 (0,4-4). Al examen físico con reflejo aquiliano lento, piel seca, abotagamiento facial leve, bocio grado 1, sin nódulos por palpación y bradipsiquia.

Como antecedente personal, la paciente tiene déficit de vitamina B12 y anticuerpos contra células parietales gástricas positivos 1:2.560 en reposición mensual con 1.000 µg de cianocobalamina y consumo de metformina 850 mg/día que fue formulada por signos de resistencia a la insulina/sobrepeso y síndrome de ovarios poliquísticos. Anticuerpos anti gliadina negativos. Adicionalmente con obesidad con poca pérdida de peso luego de intervención nutricional y farmacológica (sibutramina en el tiempo que estuvo disponible en Colombia y orlistat hasta 120 mg 3 veces por día). Tomó anticonceptivos orales durante seis meses, cinco años atrás, con suspensión por ganancia de peso en este periodo.

Ante la dificultad de lograr un buen control ambulatorio se decide realizar prueba de absorción modificada de levotiroxina. Inició con T4 libre de 0,44 ng/dl, que tras la dosis de carga de 600 µg de levotiroxina ascendió a las dos horas a 0,88 µg/dL (112% de absorción), interpretándose como una adecuada absorción de la medicación. Posteriormente logró normalización de los niveles de TSH, quedó en embarazo en forma espontánea y mantuvo su TSH en rangos normales durante la gestación, incluso con una dosis menor que la usada previamente al episodio sincopal. Luego de su embarazo, la paciente volvió a presentar descompensación del hipotiroidismo y no ha vuelto a cita médica con endocrinólogo.

Caso 4

Mujer de 29 años, dos hijos. Antecedente de hipotiroidismo posquirúrgico, tiroidectomía total en dos tiempos (junio y agosto de 2012). Resección inicial de quiste tirogloso de 2 por 3 cm en junio de 2012 con adenopatía local y hallazgos en la inmunohistoquímica: CK7 positivo para células neoplásicas, CK 20 negativo; TTF1 positivo y tiroglobulina positiva. La patología final reportó lóbulo derecho con intersticio con acúmulo de células linfoides en zonas que forman nódulos con centro germinal activo, extensos cambios de células de Hurtle, focalmente fibroso. Lóbulo izquierdo e istmo con características similares, sin criterios de malignidad. Vaciamiento ganglionar: cinco ganglios linfáticos con hiperplasia folicular y sinusal, sin malignidad. El diagnóstico final fue tiroiditis de Hashimoto.

En febrero del 2015 trae TSH en 128 mUI/L (0,35-4,8) con T4 libre < 0,04 ng/dl (0,7-1,48), potasio en 3,8 mEq/L, sodio 141 mEq/L, vitamina B12: 2531 pg/ml, albúmina 4,1 g, fósforo 3,3 mg/dl, magnesio 2,1. Los leucocitos en 8.300 con un diferencial normal (N 41%; L 51%), Hb 14,7 g/dl, VCM 75,7; plaquetas 229.000. En enero del 2015 TSH en 57 mUI/L con T4 L 0,93 ng/dl y previamente en noviembre de 2014 con TSH 127 mUI/L, T4L 0,18 ng/dl.

Desde final del 2012 y durante dos años estuvo controlada completamente, y desde hacía cerca de tres meses con TSH persistentemente elevada, a pesar de aumento progresivo de la dosis de levotiroxina hasta 200 µg lunes a sábados, 300µg

domingo (Eutirox®) 3 µg/kg/día, por lo que se realizó prueba de absorción de levotiroxina que confirmó la capacidad intacta de su absorción.

En septiembre de 2015 ingresa por urgencias por mialgias, parestesias y mareo, tomando levotiroxina 200 µg de lunes a viernes y 300 µg sábado y domingo, hallando T4 libre en 2,16 ng/dl (0,7-1,48) y calcio sérico en 0,52 mmol/L. Se hizo ajuste en dosis de calcio oral y se envió para continuar manejo ambulatorio por endocrinología.

Caso 5

Mujer, 32 años. Antecedente de hipotiroidismo primario diagnosticado hace un año y medio. Sin comorbilidad cardiovascular o neurológica. Presentó síntomas de hipotiroidismo con TSH inicial de 145 mUI/L (0,4-4,2). Sin lograr adecuado control de TSH, pese al consumo de levotiroxina genérica en diferentes dosis, refiriendo que el menor valor logrado fue 34 mUI/L. Previo a la consulta con endocrinología llevaba tres meses tomando 200 µg de lunes a viernes y 300 µg sábado y domingo (3,74 µg/kg/día), con dos horas de diferencia entre la tableta y el desayuno y sin referir interferencia con otros medicamentos.

La ecografía de tiroides mostró cambios en la textura sugestivos de tiroiditis crónica, sin nódulo dominante, ni bocio o adenopatías. El informe de resonancia cerebral ordenada por médico tratante sin lesión hipofisaria. El ECG sólo mostró bradicardia sinusal: 56 por min. En mayo/15. Vitamina B12: 494 pg/ml (200-900).

El día de ingreso a consulta con endocrinólogo (20/04/15) se suministró levotiroxina (Eutirox®) 1.000 µg con un vaso completo con agua y se citó a los ocho días con resultado de T4 libre y para hacer de nuevo este suministro supervisado. Luego de dos semanas consecutivas del consumo presencial de 1.000 µg cada lunes, se confirmó la elevación de T4 libre a rangos normales y su adecuada capacidad de absorción de la levotiroxina y se le planteó la opción de consumir semanalmente la levotiroxina y así garantizar una muy buena adherencia. Se diligenció formato de falla terapéutica y se hizo solicitud de levotiroxina, haciendo énfasis en la necesidad de continuar todo el tiempo con el uso de la misma presentación.

Tabla 5 Pruebas tiroideas iniciales y luego de suministro semanal de levotiroxina en paciente 5

Fecha	TSH (0,35-4,9 mUI/L)	T4 libre (0,9-1,7 ng/dl)
03/03/14	835	≤ 0,4
03/04/14	98	0,44
--/10/14	120	--
05/05/15	11,2 (0.35-4.9)	1,77 (0,7-1,48)

Con el uso semanal de 1.000 µg de levotiroxina (2,3 µg/kg/día) con presentación comercial, ha tenido excelente control clínico y bioquímico posterior.

Discusión

La levotiroxina por vía oral es el medicamento de primera elección para el tratamiento del hipotiroidismo, gracias a su muy buena absorción intestinal en yeyuno e íleon, que se calcula es cerca del 65% al 80%^(1,6).

Para lograr un buen control del hipotiroidismo primario en adultos sin función residual de la tiroides se requieren dosis alrededor de 1,6 µg/kg/día (con un peso ideal) y esto se logra en la gran mayoría de los casos. Aquellos pacientes con requerimientos mayores de 2,5 µg/kg/día se considera que tienen altos requerimientos de levotiroxina y necesitan de la evaluación cuidadosa para determinar si existe un problema de malabsorción del medicamento^(1,6,7). Todos los pacientes presentados cumplieron con la definición de altos requerimientos: 11,5, 9,8, 5,2, 3 y 3,74 µg/kg/día, respectivamente.

El protocolo tradicional que se sigue con los pacientes con altos requerimientos es evaluar inicialmente la adherencia y forma de consumo de la levotiroxina, además de descartar todas las posibles interferencias con el mismo (alimentos, café, medicamentos, etc). Luego de esto, se hace la búsqueda de las posibles enfermedades o condiciones específicas que puedan interferir con la absorción de la levotiroxina^(1,7-10) (tabla 6).

Tabla 6. Causas de altos requerimientos de levotiroxina

Enfermedades gastrointestinales	Interacciones con medicamentos
Gastritis atrófica	Colestiramina
Enfermedad celíaca	Sulfato ferroso
Intolerancia a la lactosa	Sucralfato
Enfermedad intestinal inflamatoria	Colestipol
Infección por <i>H. pylori</i> y <i>Giardia lamblia</i>	Hidróxido de aluminio
Bypass gástrico	Amiodarona
Cirrosis hepática	Carbonato de calcio
Insuficiencia pancreática	Propranolol
	Lovastatina
Interacciones alimentarias	Inhibidores de la bomba de protones
Café, fibra, nueces, soya	Carbamazepina
	Rifampicina
	Fenitoína

En los pacientes con hipotiroidismo primario autoinmune se hizo búsqueda intencional de títulos elevados de anticuerpos contra células parietales gástricas, dado que entre 21% y 30% de ellos pueden tenerlos presentes y cursar con déficit de vitamina B12, gastritis atrófica y aumento en los requerimientos de levotiroxina⁽¹¹⁾. Igualmente, se hizo la solicitud de anticuerpos anti gliadina en forma intencional para detectar enfermedad celíaca, una vez descartadas causas más comunes, aun en pacientes sin los síntomas clásicos de diarrea, pérdida de peso y déficit de vitamina D, pues esta podría ser una forma menos común de presentación de la enfermedad y al cambiar por una dieta libre de glúten y permitir la recuperación de la superficie intestinal se logra disminuir los requerimientos de levotiroxina para lograr el control del hipotiroidismo^(7-9,11).

En los pacientes reportados, aparte de la educación en la toma adecuada del medicamento, se trataron aquellas causas que fueron encontradas: el primero recibió tratamiento para gastritis crónica por *H. pylori*, además de antiparasitarios y suplemento con vitamina B12 para alcanzar niveles mayores de 400 pg/ml. El paciente 2 también recibió antiparasitarios, suplencia con vitamina B12 y un gramo diario de vitamina C efervescente, para mejorar la absorción de la levotiroxina⁽¹⁶⁾. En el caso 3 se evidenció en la paciente déficit de vitamina B12 y anticuerpos contra células parietales gástricas positivos 1:2.560, para lo cual recibió reposición mensual con 1.000 µg de cianocobalamina. Sin embargo, pese a los ajustes en la dosis y las intervenciones realizadas, los pacientes persistieron con mal control del hipotiroidismo.

A pesar de las numerosas variables que interfieren con la eficacia de la levotiroxina, una de las causas más frecuentes del hipotiroidismo de difícil control es la mala adherencia al consumo completo de la dosificación por parte del paciente, que ha sido denominada como pseudomalabsorción^(1,2,9) porque se descartan las causas antes mencionadas y se logra demostrar que el paciente tiene intacta la absorción intestinal del medicamento. Esto se hace mediante la realización de una prueba de absorción de levotiroxina, en la cual se administra de forma supervisada una carga de 1.000 µg en dosis única y se verifica el incremento en sangre de los valores de T4 (total o libre) a las 2, 4 y 6 horas posteriores a la ingesta. Esta prueba debe realizarse en pacientes sin evidencia de enfermedad neurológica o cardiovascular^(2,9,19).

Aunque tradicionalmente se había usado el valor de T4 total para el cálculo de la fórmula de absorción, recientemente se ha validado su uso con las mediciones de T4 libre⁽¹²⁾. La fórmula utilizada para calcular la absorción de levotiroxina es: $[\text{Delta de T4 libre} \times 10 \times \text{volumen de distribución}] / \text{Dosis suministrada de levotiroxina en mg}$; donde el volumen de distribución es $0,44 \times \text{índice de masa corporal}$ ⁽¹⁹⁾. Para considerar una absorción normal, debe haber un aumento por encima del 100% sobre el valor inicial de T4 libre^(2,9).

En los tres primeros casos reportados se hicieron pruebas de absorción que, en todos los pacientes, evidenciaron absorción adecuada del medicamento, incluso con niveles suprafiológicos de T4 libre después de la ingesta (tabla 7), con lo que se confirma el diagnóstico de pseudomalabsorción.

Tabla 7. Pruebas de absorción de levotiroxina

	Fecha	T4 libre inicial	T4 libre 2 horas	T4 libre 4 horas	T4 libre 6 horas
Paciente 1	Septiembre 2011		1,87		
	Noviembre de 2012		2,72		
Paciente 2	Septiembre 2 de 2014	< 0,40	< 0,40	< 0,40	< 0,40
	Septiembre 3 de 2014	< 0,40	1,72	1,57	1,29
Paciente 3 (600 µg)		0,44	0,88		
Paciente 4	Febrero de 2015	< 0,40	0,66	1,7	1,45

En el caso 1, aunque el médico tratante ha tenido la sospecha de que el paciente tiene depresión por un duelo no superado, la evaluación del psiquiatra no confirmó este diagnóstico. Es necesario un acompañamiento psicológico y psiquiátrico en la evaluación cuidadosa de los pacientes con pseudomalabsorción para garantizar que se adhieran al control médico y terapéutico que garantice un buen control a largo plazo⁽²⁾. Este paciente logró tener varios controles adecuados luego de comprometer a su familia directa en la verificación del consumo diario de la medicación. Incluso luego de alcanzar niveles normales de TSH con menores dosis de levotiroxina, el paciente sigue negando haber tenido alguna omisión de sus dosis de levotiroxina.

En pacientes con pseudomalabsorción se debe considerar el síndrome de Munchausen^(13,14), que hace parte de los denominados trastornos ficticios, en los cuales la persona finge o produce intencionadamente signos o síntomas, para asumir el papel de enfermo, únicamente por el beneficio psicológico de la atención y cuidados que reciben⁽¹⁴⁾.

Es común que estos pacientes hayan estado consultando en varios hospitales y hayan sido sometidos a numerosos exámenes y tratamientos; resultando en costos considerables al sistema de salud. El paciente ya había tenido una prueba de absorción en otro hospital antes de llegar a nuestra consulta externa y necesitó dos durante nuestro seguimiento. Este ha-

llazgo debe motivar al clínico a realizar tempranamente pruebas de verificación de absorción de levotiroxina, antes que seguir haciendo incrementos progresivos en pacientes que necesiten más de 2,5 µg/kg/día.

Diferentes estudios han encontrado que el hipotiroidismo clínico se asocia con decrementos significativos en el estado de ánimo, con aumento en la incidencia de ansiedad y depresión, junto con la disminución en la función cognitiva, especialmente la memoria. Lo que se evidencia mediante las imágenes es que la estructura y función del cerebro se alteran, encontrándose disminución del volumen del hipocampo, del flujo sanguíneo cerebral y de la función global en las regiones que median la atención, el procesamiento visoespacial, la memoria de trabajo, y la velocidad motora⁽¹⁵⁾.

Si a lo anterior se adiciona el hecho de que no se conoce la incidencia de pseudomalabsorción, no está claro si esta condición puede ser un síntoma del déficit de hormonas tiroideas que lleve a olvidos del consumo del medicamento o una forma de presentación del síndrome de Munchausen^(13,15).

El tratamiento adecuado del hipotiroidismo permite la recuperación de los síntomas del estado de ánimo y déficits cognitivos, mientras que las imágenes por resonancia magnética funcional no muestran los hallazgos anormales después de seis meses de terapia con levotiroxina; sin embargo, es posible que los síntomas referidos no mejoren por completo y no se obtenga un mayor beneficio por aumentar la dosis una vez alcanzados niveles normales de TSH⁽¹⁵⁾.

En el caso 2, cuando se realizó la primera prueba de absorción, se administraron 1.000 µg de levotiroxina genérica, de forma supervisada por personal de enfermería, durante la ingesta y hasta diez minutos posterior al consumo; sin embargo, no se evidenció absorción del medicamento. Por lo anterior, se decidió repetir la prueba, esta vez por sonda nasogástrica para garantizar la llegada de la levotiroxina al estómago; pero la paciente se negó al procedimiento, por lo que se administró levotiroxina de presentación Eutirox® y se acompañó a la paciente durante dos horas, logrando confirmar una absorción normal (116%).

En este caso, se plantean dos hipótesis que expliquen los resultados opuestos de las pruebas: primero que la paciente pudo haber expulsado el medicamento dado el corto tiempo de supervisión y esto representaría una manifestación de un trastorno ficticio⁽¹³⁾. Segundo, varios estudios han demostrado que las diferentes presentaciones de levotiroxina, aunque han sido definidas por la FDA como medicamentos bioequivalentes, no son intercambiables; dado que no presentan la misma biodisponibilidad por variaciones en las propiedades farmacocinéticas, especialmente en la absorción. Lo anterior explica que un paciente pueda presentar síntomas de déficit o exceso de hormonas tiroideas, cuando se le cambia la marca de levotiroxina, consumiendo la misma dosis. Esto generó una clara duda de la calidad del medicamento genérico usado que no lo-

gró aumentar los niveles de T4 libre, aun después de ser suministrado en dosis muy por encima de las usuales terapéuticas.

En el caso 3, se trata de una paciente con hipotiroidismo de larga data, que había tenido difícil control, pero que logra TSH en metas durante la gestación, momento que se caracterizó por el gran compromiso por su autocuidado y del bebé en formación. Característicamente se ha descrito el incremento en las necesidades de la dosis diaria de levotiroxina entre 30% y 50% durante la gestación; sin embargo, en la paciente se logró un muy buen control con dosis por debajo de las que había señalado como consumidas preconcepcional.

La paciente del caso 4 tuvo una prueba que confirmó adecuada absorción y que además se presentó con exceso de hormona circulante con la dosis que previamente no había logrado normalización de los valores de TSH.

En el caso 5, no se siguió el protocolo tradicional anteriormente descrito. En esta paciente se descartó durante el interrogatorio la toma inadecuada de la levotiroxina, la interacción con otros medicamentos y los antecedentes de enfermedades que pudieran disminuir la absorción de la levotiroxina; además de síntomas y signos sugestivos de dichas enfermedades que no hubiesen sido diagnosticadas.

Dada la experiencia adquirida con los pacientes anteriores y considerando que la primera causa es la falta de adherencia⁽²⁾, se procedió a la administración supervisada en el consultorio de 1.000 µg de levotiroxina como una dosis semanal y se manejó como un esquema de administración semanal supervisada y posterior llamada semanal durante el primer mes para el recordatorio del consumo del medicamento⁽¹⁸⁾. De esta forma, se logró evidenciar niveles adecuados de hormonas tiroideas con una dosis menor de la previamente formulada, que no había sido efectiva, lo que apoya el diagnóstico de pseudomalabsorción en la paciente.

De esta forma, el esquema de administración semanal supervisada de 1.000 µg de levotiroxina y posterior medición de T4 libre semanal, se puede constituir como una alternativa a la prueba de absorción tradicional de la carga de 1.000 µg, para el diagnóstico de pseudomalabsorción⁽¹⁸⁾, dado que ésta conlleva considerables gastos al sistema de salud y demoras en la autorización de los exámenes, por lo que se dificulta el diagnóstico temprano. El esquema semanal es seguro porque se administra una dosis por debajo de la usual para los pacientes con altos requerimientos (<150 µg/día), sólo que en una sola toma cada semana; además es viable para lograr el control del hipotiroidismo dada la vida media de siete días que tiene la levotiroxina y evitar la omisión voluntaria o involuntaria que pueda presentarse de algunas dosis durante la semana en esquemas de dosificación diaria.

La practicidad del esquema supervisado permite evaluar precozmente la absorción adecuada de la levotiroxina en el paciente, sin someterlo al exceso de pruebas diagnósticas necesarias para descartar las condiciones que alteran la absor-

ción del medicamento, como son la enfermedad celíaca o la gastritis atrófica que, si bien tienen mayor incidencia en los pacientes con hipotiroidismo, no son más frecuentes que la mala adherencia de los pacientes en tratamientos crónicos, como es el caso reportado.

Tanto en el caso 5 como en la etapa más reciente del caso 1, el régimen supervisado semanal de suministro de levotiroxina nos ha permitido un excelente resultado y recuperación clínica y monitoreo de los pacientes, permitiendo proponerlo cada vez con más frecuencia en la práctica clínica de este tipo de pacientes.

Conclusiones

Se presenta la experiencia local con cinco pacientes que tuvieron altos requerimientos de hormona tiroidea debido al consumo inadecuado de levotiroxina y que fueron confirmados con absorción exitosa de la medicación luego de prueba de carga oral con 1.000 µg. Se requiere de un manejo interdisciplinario con apoyo del grupo de psicología-psiquiatría⁽⁴⁾, soporte familiar y un alto nivel de atención por parte del clínico en la detección temprana de este tipo de trastornos para

su corrección oportuna que evite morbimortalidad y reduzca los costos de índole personal, familiar y emocional que pueden generarse.

Dada nuestra experiencia, se presenta el esquema de dosificación semanal supervisada de levotiroxina como una propuesta sencilla, útil, efectiva y fácil de monitorear ambulatoriamente en el abordaje de pacientes sin comorbilidad cardiovascular y altos requerimientos de levotiroxina.

Conflictos de interés: Carlos Alfonso Builes Barrera ha recibido honorarios como conferencista por laboratorios Merck, Abbott, Biotoscana, Eli Lilly, Novartis, Sanofi, Siegfried. No se declaran conflictos de interés en la realización de este artículo.

Alejandro Román-González ha recibido honorarios como conferencista por parte de Sanofi, Novartis y Novo Nordisk. No se declaran conflictos de interés en la realización de este artículo.

Agradecimientos: Al Dr. Juan David Gómez Corrales, Dra. Diva Cristina Castro Martínez, Dra. Catalina Rúa Marín por el cuidado y atención de los pacientes durante la hospitalización en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF).

Referencias

- Builes-Barrera CA, Palacios Bayona KL, Jaimes Barragán FA. Dosis de levotiroxina varía según la etiología del hipotiroidismo y el peso corporal. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2014;1(1):27-32.
- Lips DJ, van Reizen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med*. 2004;62(4):114-8.
- Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA*. 1991;266(15):2118-20.
- Kubota S, Fukata S, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Successful management of a patient with pseudomalabsorption of levothyroxine. *Int J Psychiatry Med*. 2003;33(2):183-8.
- Srinivas V, Oyibo SO. Levothyroxine pseudomalabsorption and thyroxine absorption testing with use of high-dose levothyroxine: case report and discussion. *Endocr Pract*. 2010;16(6):1012-5.
- Ramadhan A, Tamilia M. Treatment-refractory hypothyroidism. *CMAJ*. 2012;184(2):205-9.
- Robertson HM, Narayanaswamy AK, Pereira O, Copland SA, Herriot R, McKinlay AW, et al. Factors contributing to high levothyroxine doses in primary hypothyroidism: an interventional audit of a large community database. *Thyroid*. 2014;24(12):1765-71.
- Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):781-92.
- Benoit A, Bouquegneau A, Petrossians P, Beckers A. [Malabsorption of thyroid hormones... or simply poor patient compliance?]. *Rev Med Liege*. 2013;68(3):118-21.
- Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciulli C, De Palo V, Chiappetta MC, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):465-9.
- Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac disease and hypothyroidism. *Am J Med*. 2012;125(3):278-82.
- Sun GE, Pantalone KM, Faiman C, Gupta M, Olansky L, Hatipoglu B. The clinical utility of free thyroxine in oral levothyroxine absorption testing. *Endocr Pract*. 2014;20(9):925-9.
- Ogawa D, Otsuka F, Mimura U, Ueno A, Hashimoto H, Kishida M, et al. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. *Endocr J*. 2000;47(1):45-50.
- Pedrosa W, Santana G. [Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(2):308-13.
- Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):377-83.
- Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1031-4.
- Green WL. New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: a clinician's response. *AAPS J*. 2005;7(1):E54-8.
- Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):913-7.
- Castellanos R. Altos requerimientos de levotiroxina. *Tratado de Tiroides*. 2014. Capítulo 9. p 73-77.