

CASOS CLÍNICOS

Hipotiroidismo primario, déficit de vitamina B12 y tiroiditis subaguda sobreagregada: informe de caso

Carlos Alfonso Builes Barrera¹, María Gabriela García Orjuela²

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.

² Residente de Toxicología. Universidad de Antioquia

Contacto: endocrinobuiles@gmail.com

Fecha de recepción: 30/07/2015

Fecha de aceptación: 31/08/2015

Resumen

El hipotiroidismo primario es la patología tiroidea más frecuente. El manejo estándar de esta enfermedad es con levotiroxina, cuya absorción puede verse afectada por distintas condiciones médicas, medicamentos e incluso la dieta del paciente. Los requerimientos de levotiroxina podrían variar debido a factores sobre agregados como la tiroiditis subaguda, la deficiencia de vitamina B12 y el uso de medicamentos, elementos que afectan el control del hipotiroidismo. Se presenta el caso de una paciente con hipotiroidismo primario con necesidad de ajuste en la dosis de levotiroxina a través del tiempo debido a comorbilidades agregadas. Se presentan claves para la evaluación del paciente con dificultad para lograr una TSH dentro del rango normal.

Palabras clave: levotiroxina, tiroiditis, hipotiroidismo, interacciones de comida y medicamentos.

Abstract

Hypothyroidism is the most common thyroid disease. This disease is managed with hormonal replacement therapy using levothyroxine, whose absorption can be affected by various medical conditions, drugs and even patient's diet. Levothyroxine requirements could vary according to co-morbidities such as subacute thyroiditis, vitamin B12 deficiency and the use of drugs, factors that can affect the control of hypothyroidism. The case of a patient with primary hypothyroidism who required dose adjustments of levothyroxine over time due to added comorbidities is presented. Clues are given for evaluation of the patient with difficulty in achieving maintenance of TSH within the normal range.

Key words: levothyroxine, thyroiditis, hypothyroidism, food-drug interactions.

Caso clínico

Paciente de 26 años, sexo femenino, con diagnóstico de hipotiroidismo primario desde los 8 años de edad, desde entonces recibe suplencia con levotiroxina sódica. Fue evaluada por primera vez en nuestro servicio en el año 2008, con TSH en ese momento de 0,54 mUI/L (0,25 – 5) y T4 libre 13,39 ng/dL (9 – 20), pero con niveles siete meses antes de TSH en 60 UI/L, T4 libre 3,37 ng/dL (9 – 20) (**tabla 1**), con ecografía de tiroides que reportó lóbulo derecho de 33x16x15 mm (volumen de 4,11 cc), lóbulo izquierdo de 33x14x16 mm (volumen de 3,84 cc), ecogenicidad heterogénea, de predominio hipocóica, y contornos irregulares. La paciente en ese momento refería que recientemente su aseguradora le había modificado la marca de la levotiroxina que venía recibiendo, por lo que se decidió ordenar tratamiento con Eutirox®, insistiendo en la importancia de continuar su control con la misma presentación todo el tiempo. En la revisión posterior, nueve meses después a la inicial, se encontró una TSH aún más baja (TSH 0,08 UI/mL (0,4 – 4,6), T4 libre 1,79 ng/dL) asociada a niveles disminuidos de ferritina y vitamina B12 (ferritina 5,37 ng/mL (30 – 300), vitamina B12 192 pg/mL (240 – 900)) (**tabla 2**), con pobre consumo en la dieta debido a que la paciente refiere ser vegetariana. Además, se documentó presencia de anticuerpos positivos contra la células parietales (niveles 1:20). Por esta razón se redujo la dosis de la levotiroxina (Eutirox®), y se inició reposición de hierro con sulfato ferroso y con esquema semanal, y posteriormente, mensual de 1 mg muscular de vitamina B12 (cianocobalamina), con lo cual se logró normalización de los niveles (**tabla 2**).

Durante el 2014, luego de haber mantenido previamente dos controles con TSH dentro del rango normal recibiendo 600 µg/semana de levotiroxina y sin modificar la dosis o iniciar alguna medicina se documentó TSH de 0,016 UI/mL (0,35 – 5,5) y T4 libre de 1,99 ng/dL (0,89 – 1,76), asociado a la presencia de dolor en el cuello, irradiado a oídos y dientes en las semanas previas, por lo que el médico general le redujo la dosis a 50 µg/día, pasando de una dosis semanal de 600 µg a 350 µg (**tabla 1**). En su control con endocrinólogo, luego de más de 12 semanas con la dosis de 50 µg/día presenta TSH en 72,3 UI/mL (0,35 – 5,5) y T4 libre 0,82 ng/dL (0,89 – 1,7), por lo que se consideró tiroiditis subaguda sobreagregada en fase

Tabla 1. Evolución de la función tiroidea y dosis de levotiroxina

Fecha	TSH (UI/mL)	Valores referencia (UI/mL)	T4 libre	Valores de referencia	Dosis levotiroxina diaria	Dosis acumulada semanal
Junio 2007	60	0,25 – 5,0	3,37 pmol/L	9 – 20 pmol/L	Dosis de 100 µg/día y 50 µg/día intercaladas (levotiroxina)	550 µg
Enero 2008	0,54	0,25 – 5,0	13,39 pmol/L	9 – 20 pmol/L	100 µg/día (levotiroxina)	700 µg
Octubre 2008	0,08	0,4 – 4,6	1,79 ng/dL	0,9 – 1,7 ng/dL	100 µg/día lunes a sábado (Eutirox®)	600 µg
Junio 2013	0,75	0,27 – 4,2			100 µg/día lunes a sábado (Eutirox®)	600 µg
Noviembre 2013	4,51	0,27 – 4,2			100 µg/día lunes a sábado (Eutirox®)	600 µg
Septiembre 2014	0,016	0,35 – 5,5	1,99 ng/dL	0,89 – 1,76 ng/dL	100 µg/día lunes a sábado (Eutirox®)	600 µg
Noviembre 2014	72,3	0,35 – 5,5	0,82 ng/dL	0,89 – 1,7 ng/dL	50 µg/día (Eutirox®)	350 µg
Junio 2015	0,87	0,35 – 5,5	1,36 ng/dL	0,89 – 1,7 ng/dL	100 µg/día lunes a viernes, 50 µg sábado (Eutirox®)	550 µg

Tabla 2. Valores vitamina B12 y ferritina

Fecha	Vitamina B12 (Pg/ml)	Valores referencia	Ferritina (ng/dL)	Valores referencia (ng/dL)
Octubre 2008	192	240 – 900	5.37	30 – 300
Enero 2013	544	240 – 900	37	30 – 300
Noviembre 2013	897	240 – 900	29	30 – 300
Septiembre 2014	564	240 – 900		

de recuperación o de hipotiroidismo sobre hipotiroidismo primario conocido desde los 8 años y con necesidades claras de suplencia con levotiroxina que tuvo reducción en su dosis cercana al 45%.

Durante la última evaluación de la paciente, en julio del 2015, se encontró eutiroidea con TSH de 0,87 UI/mL (0,35 – 5,5) y T4 libre 1,36 ng/dL (0,8 – 1,7) de junio 2015, consumiendo levotiroxina (Eutirox®) 100 µg de lunes a viernes y 50 µg los sábados, descansando domingos, en ayunas, con un vaso completo con agua y una hora antes de desayunar.

Discusión

El hipotiroidismo es una condición frecuente, secundaria a la escasa producción de hormonas tiroideas o a la inadecuada acción de dichas hormonas en sus tejidos blanco. Se encuentra con mayor frecuencia en mujeres, ancianos y ciertos grupos raciales, presentándose como hipotiroidismo clínico o subclí-

nico. Se habla de hipotiroidismo clínico al encontrar niveles de TSH elevados asociados a niveles de T4 libre disminuido en pacientes con los signos y síntomas de la hipofunción tiroidea. El hipotiroidismo subclínico es considerado básicamente una alteración bioquímica en la cual la TSH está elevada pero los niveles de T4 libre permanecen en rango normal en pacientes asintomáticos⁽¹⁾. En pacientes con hipotiroidismo primario el tratamiento es el remplazo de la hormona tiroidea vía oral con levo tiroxina sintética⁽¹⁾.

La principal causa de hipotiroidismo es la tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis linfocítica crónica, la cual afecta principalmente a mujeres de edad media, y que típicamente es no dolorosa y que puede ser con forma bociógena o atrófica. Excepcionalmente se han descrito casos de tiroiditis de Hashimoto dolorosas con presentación semejante a una tiroiditis subaguda^(2,3).

En pacientes con hipotiroidismo y algo de producción residual de hormona tiroidea puede sobreagregarse un evento

de tiroiditis que puede ser silente, como sucede en el periodo posparto, o subaguda en pacientes con hipotiroidismo primario en cualquier momento del curso de la enfermedad. Los síntomas de la forma subaguda son la presencia de bocio o formación nodular tiroidea de rápida aparición, dolor en la región anterior del cuello localizado o irradiado al oído y dientes y síntomas sistémicos de la tirotoxicosis.

La tiroiditis subaguda suele estar precedida por infecciones virales, principalmente del tracto respiratorio superior, considerándose la ocurrencia posterior de reacciones autoinmunes, asociada frecuentemente a HLA-Bw35⁽⁴⁾. Los síntomas generalmente se deben a la liberación inicial por parte del tejido inflamado de hormonas tiroideas preformadas, lo que genera una fase de tirotoxicosis, con una disminución posterior en la circulación de dichas hormonas, generando la fase hipotiroidea con posterior recuperación en la gran mayoría de los casos⁽⁴⁾. Su diagnóstico es principalmente clínico, con TSH suprimida y elevación de las hormonas circulantes, especialmente de la T4, con elevación de marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación. Aunque puede presentar anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos, ellos están en títulos bajos, lo que contrasta con los títulos elevados de la enfermedad autoinmune tiroidea tipo Hashimoto. En la tiroiditis subaguda, la ecografía tiroidea típicamente muestra un patrón hipoecoico heterogéneo con disminución del flujo sanguíneo⁽⁴⁾, opuesto al patrón de hiperflujo vascular generalizado de los pacientes con hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves.

Generalmente los pacientes con tiroiditis subaguda sólo requieren uso de betabloqueadores para el manejo sintomático de las manifestaciones adrenérgicas de tirotoxicosis. En casos de formas dolorosas pueden requerir uso de antiinflamatorios por vía oral durante periodos cortos, generalmente menos de una semana. En caso de no haber mejoría con estos, puede recurrirse a ciclos cortos de esteroides, tipo prednisona en dosis de 0,5 mg/kg/día con descenso lento entre 4 a 6 semanas. Se considera que hay una mejoría espontánea en el 90% de los pacientes con tiroiditis subaguda, mientras que el 10% restante desarrolla hipotiroidismo definitivo⁽⁴⁾. Nuestra paciente presentaba desde el inicio bocio difuso, asintomático, con cambios en la ecogenicidad y ecoestructura y TSH elevada, hallazgos característicos de tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). El evento que presentó de dolor en cuello irradiado a oídos y dientes, asociado a síntomas sistémicos, supresión de TSH y elevación de niveles circulantes de T4 libre sin haber incrementado la dosis consumida de levotiroxina apoyan el diagnóstico de tiroiditis subaguda asociada a hipotiroidismo primario preexistente. El reconocimiento de esto es esencial para los ajustes de la suplencia de la hormona tiroidea, pues la reducción o suspensión de la levotiroxina por varias semanas producirá un rápido viraje hacia hipotiroidismo como sucedió con la paciente. Se recomienda

suspender la suplencia de levotiroxina durante una semana y reiniciar con un 80% a 85% de la dosis previa usada y control de TSH y T4 libre entre 6 a 8 semanas después para evaluar el comportamiento de las pruebas de función tiroidea.

Dentro del tratamiento del hipotiroidismo se encuentra como principal terapia la suplencia con levotiroxina sódica, que es una preparación sintética de sales sódicas de isómeros naturales de hormonas tiroideas, siendo bioquímica y fisiológicamente idéntica a la hormona natural, la cual se encuentra disponible tanto en tabletas como polvo liofilizado, para administración oral e intravenosa, respectivamente^(5,6).

La dosis promedio de sustitución requerida es de aproximadamente 1,6 µg/kg/día; sin embargo, esta es variable, requiriendo en ocasiones dosis más elevadas o dosis más bajas, dependiendo de distintos factores como edad, peso, causa subyacente del trastorno tiroideo, entre otros⁽⁷⁾.

Su absorción oral es cercana al 62% - 80%, ocurriendo el 21% en el duodeno, 45% en yeyuno y el 34% en el íleon, viéndose afectada por ciertas condiciones médicas así como por la ingesta concomitante de alimentos y medicamentos. Su concentración sérica máxima se alcanza en aproximadamente 2 a 4 horas después de su ingesta, con una semivida plasmática de cerca de siete días, lo que explica el porqué la medición y control de la TSH debe hacerse alrededor de seis semanas después de su inicio o ajuste de la dosis^(5,8).

La levotiroxina tiene una unión a proteínas plasmáticas de cerca del 99%. Su metabolismo es principalmente hepático, dado el 80% por desyodación, 15% por glucuronidación y 5% por descarboxilación, y la excreción es renal pero un porcentaje, cerca del 20%, es eliminado por materia fecal⁽⁹⁾.

Las condiciones que pueden afectar la absorción de la levotiroxina, que tienen repercusión en su biodisponibilidad y, por lo tanto, en su efecto farmacológico, pueden ser divididas en tres categorías, incluyendo comidas (duración de ayuno, ingesta concomitante de alimentos, fibra, café, papaya, soya, uvas), condiciones médicas (enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, puente yeyunoileal, resección intestinal), y medicamentos (colestiramina, sulfato ferroso, sucralfate, carbonato de calcio, hidróxido de aluminio, inhibidores de bomba de protones, lovastatina, orlistat)^(6,8).

El caso reportado es muy ilustrativo en cuanto muestra cómo puede verse afectada la absorción y el efecto de la levotiroxina por distintas condiciones y factores, encontrándose distintas situaciones en esta paciente. En primer lugar, esta paciente recibió inicialmente levotiroxina sódica en presentación genérica, con pobre control de los niveles de TSH. Esta fue posteriormente cambiada a un medicamento original, observándose una mejoría significativa y rápida de sus niveles de TSH e incluso requiriendo reducción de la dosis necesaria para mantener TSH dentro del rango normal.

Mundialmente existen distintas marcas de levotiroxina sódica con contenido variable del ingrediente activo y con distintas bioequivalencias, lo que no permite que sean intercambiables entre sí, por lo que una vez se logre el control del paciente, se recomienda mantener la marca o la presentación del medicamento con el que se logró dicho control. En caso de no poderse evitar esto y haber un cambio en la marca de la levotiroxina, se recomienda realizar un nuevo control de función tiroidea en 6 a 8 semanas⁽¹⁾. Se sugiere que los ajustes de la dosis de levotiroxina sean entre un 15% al 20% de la dosis semanal para evitar grandes cambios en una medicación que se considera con margen terapéutico estrecho⁽⁹⁾. La reducción cercana al 45% de la dosis llevó a la rápida elevación de la TSH, aun estando precedida por una supresión reciente.

En segundo lugar, se documentó deficiencia de vitamina B12, la cual puede estar asociada a la presencia de gastritis atrófica, probablemente con coinfección por *H. pylori*, así como a enfermedades autoinmunes como la anemia perniciosa. Este tipo de condiciones lleva a alteraciones en la absorción del medicamento, con aumento de los requerimientos de levotiroxina. La anemia puede cursar con volumen corpuscular dentro del rango normal por la combinación del déficit de hierro que da volúmenes bajos y del déficit de vitamina B12 que da volúmenes altos. La anemia mejora al tratarse la causa subyacente y al dar suplementos vitamínicos como hierro y cianocobalamina^(4,6). El suministro de hierro oral debe separarse al menos cuatro horas del consumo de la levotiroxina para evitar interferencias con la absorción de la hormona. La paciente de nuestro caso presentaba anticuerpos positivos contra las cé-

lulas parietales y niveles bajos de vitamina B12, apoyando la presencia de un síndrome poliglandular autoinmune, por lo que requiere estar atentos en el tiempo al desarrollo de otros déficits hormonales o aparición de enfermedades de naturaleza autoinmune⁽¹⁰⁾.

Conclusiones

El hipotiroidismo es una entidad muy frecuente, considerada como el principal trastorno tiroideo. Sin embargo, a pesar de que su tratamiento es relativamente sencillo, al requerir sólo suplencia con levotiroxina sódica en la mayoría de los casos, existen distintos factores que pueden alterar el curso de la respuesta al tratamiento, como es el caso de las tiroiditis subagudas o condiciones inflamatorias sobreagregadas, así como factores asociados con la alteración en la absorción del medicamento, como son las condiciones propias de las distintas presentaciones y concentraciones del fármaco, alimentos, enfermedades, medicamentos concomitantes y condiciones propias del paciente. Se requiere de una gran agudeza mental para la evaluación conjunta de estas posibilidades para así lograr hacer ajustes adecuados en la dosis de levotiroxina y mantener los valores de TSH dentro del rango normal para el paciente.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés por parte de los autores.

Agradecimientos: Al Dr. Alejandro Román González y al Dr. Henry Mauricio Arenas Quintero por sus aportes y correcciones al manuscrito.

Referencias

- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):203-21.
- Seo HM, Kim M, Bae J, Kim J-H, Lee JW, Lee SA, et al. A Case of Painful Hashimoto Thyroiditis that Mimicked Subacute Thyroiditis. *Chonnam Med J.* 2012;48(1):69.
- Umut M, Alptekin G, Cuneyd A. Should neck pain in a patient with Hashimoto's thyroiditis be underestimated? A case and review of the literature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(3):444.
- Lazarus J, Hennessey J. Subacute thyroiditis. In: De Groot L, Beck-Peccoz P, Chrousos G, editors. *Endotext.* South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; 2012.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12 Ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2011. 2035 p.
- Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo T a., Bibbò S, Franceschi F, Greco a. V., et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(4):451-6.
- Builes Barrera CA, Palacios K, Barragán F. Dosis de levotiroxina varía según la etiología del hipotiroidismo y el peso corporal. *Revista Colombiana de Endocrinología y Metabolismo.* 2014;27-32.
- Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781-92.
- Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014;35(3):433-512.
- Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmunity reviews.* 2014. 13:85-89.