

CASO CLÍNICO

Hipotiroidismo refractario idiopático: Un caso clínico

Héctor Santana S.^{1,*}, Anabel Bate F.², Victoria Novik A.³, Osvaldo Álvarez V.⁴

Idiopathic refractory hypothyroidism: Case report

Resumen: *Introducción:* El hipotiroidismo constituye una patología frecuente, y su tratamiento habitual es el suplemento de levotiroxina (LT4) oral (VO). Sin embargo, existen casos inhabituales donde no es posible corregir esta condición a pesar de la utilización de LT4 en dosis alta. El hipotiroidismo refractario se define como la persistencia del hipotiroidismo a pesar del uso de LT4 > 1,9 ug/kg/día. La prevalencia del hipotiroidismo refractario no ha sido suficientemente documentada hasta ahora. *Descripción del caso:* Mujer de 53 años con antecedentes de hipotiroidismo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial e insulinoresistencia. Fue derivada desde APS a nivel terciario por hipotiroidismo persistente a pesar del uso de LT4 800 ug/día y liotironina 80 ug/día. En forma ambulatoria se descartaron distintas causas, como mala adhesión al tratamiento, pseudo-malabsorción, síndromes de malabsorción; interacciones farmacológicas o interacciones alimentarias. Ante esto, y manteniéndose en su condición, se decide hospitalizar. Durante la hospitalización se prueban distintas fórmulas de administración. Finalmente, se logra respuesta adecuada con LT4 por vía rectal 100 ug/día asociado a 100 ug c/12 horas VO. *Discusión:* A pesar de no contar con herramientas óptimas para enfrentar este caso, se logró aplicar una estrategia sistemática especializada, que permitió un buen manejo de la paciente. Luego de probar distintas formulaciones de hormonas tiroideas, se logró respuesta mediante la administración por vía rectal, lo cual sugiere que esta paciente presentaba algún trastorno celular/bioquímico intestinal alto, que impedía la absorción óptima de LT4 VO. *Conclusiones:* La principal fortaleza de este trabajo consiste en la demostración de la utilidad práctica, en un contexto de recursos limitados, de una estrategia de estudio y tratamiento sistemático del hipotiroidismo refractario, lo cual ha sido escasamente publicado en la literatura internacional. Además, se recalca la importancia de una intervención especializada oportuna para evitar los riesgos sistémicos asociados a dosis altas de hormonas tiroideas. **Palabras clave:** Enfermedades tiroideas, Hipotiroidismo primario, Levotiroxina, Síndromes de malabsorción.

Abstract. *Introduction:* Hypothyroidism is a common condition, and its usual treatment is the supplement of oral levothyroxine (po). However, there are unusual cases where it is not possible to correct this condition despite the use of high-dose levothyroxine. Refractory hypothyroidism is defined as the persistence of hypothyroidism despite the use of levothyroxine > 1.9 ug/kg/day. The prevalence of refractory hypothyroidism has not been sufficiently documented so far. *Case description:* 53 year old woman with a history of hypothyroidism, obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. She was sent from primary care to tertiary level due to persistent hypothyroidism despite the use of 800 ug/day levothyroxine and liothyronine 80 ug/day. On an outpatient basis, different causes were excluded as poor adherence to treatment, pseudo-malabsorption, malabsorption syndromes; drug interactions or food interactions. Given this, and staying on her condition, it was decided to hospitalize. Different forms of administration were tested during hospitalization. Finally, got adequate response with levothyroxine rectally 100 ug/day associated with 100 ug po bid. *Discussion:* Despite not having optimum tools to deal with this case, it was succeeded thanks to the implementation of a specialized systematic strategy. After testing different formulations of thyroid hormones, a positive response by rectal administration was achieved, which suggests that this patient presented any high intestinal cell/

1. Internista Hospital de Quilpué y Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.
2. Internista Hospital Dr. Gustavo Fricke, Docente Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello sede Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.
3. Endocrinóloga. Docente Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello sede Viña del Mar y de Facultad de Medicina de Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
4. Químico farmacéutico Hospital Dr. Gustavo Fricke. Universidad Andrés Bello, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Viña del Mar, Chile.

No se recibió apoyo financiero alguno

*Correspondencia:
Héctor Santana Sánchez
hectorleonardos@gmail.com
Von Schroeders 385. Depto. 26. Viña del Mar
569-87680398

Recibido 24-07-2019
Aceptado: 29-08-2019

biochemist disorder that prevented the optimal absorption of levothyroxine po. Conclusions: The main strength of this work consists in demonstrating the practical utility, in a context of limited resources, of a study and systematic treatment strategy of refractory hypothyroidism, which has barely been published in the international literature. It is also highlighted the importance of an early specialized intervention to prevent the systemic risks associated with high doses of thyroid hormones.

Keywords: Malabsorption syndromes, Primary hypothyroidism, Sodium levothyroxine, Thyroid diseases.

Introducción

El hipotiroidismo en el adulto, ya sea de origen autoinmune o posterior a una tiroidectomía o tratamiento con yodo 131, es una patología frecuente y fácil de tratar mediante la administración de tiroxina sintética (levotiroxina, LT4) vía oral (VO)⁽¹⁾.

La dosis sustitutiva media diaria de LT4, necesaria para normalizar la TSH, es de 112 +/- 19 ug (1,63 +/- 0,42 ug/kg). Así, el 90% de los pacientes que siguieron a una tiroidectomía total, vieron su TSH normalizada con 100-200 ug de LT4⁽²⁾.

Alrededor del 81% de la dosis de LT4 oral es absorbida en el tracto gastrointestinal, con un pico de absorción entre la primera y la tercera hora post-administración^(1,3).

Un estudio se interesó por los sitios de la LT4 marcada con yodo 131; éste puso en evidencia que el 15 +/- 5% de la dosis administrada oralmente era absorbida a nivel del duodeno, 29 +/- 14% a nivel de yeyuno-íleon superior y 24 +/- 11% a nivel de yeyuno-íleon inferior⁽⁴⁾.

La absorción de LT4 en el ser humano es mayor en ayuno, principalmente por la importancia de la acidez gástrica^(5,6,7).

La absorción es seguida de una metabolización hepática, con excreción de T4 y T3 conjugadas en la bilis, que son desconjugadas y parcialmente reabsorbidas por el intestino⁽¹⁾.

El hipotiroidismo refractario es una condición clínica cuyo reconocimiento ha aumentado en todo el mundo. Su prevalencia no ha sido suficientemente documentada. El hipotiroidismo primario se considera refractario a LT4 oral cuando existe evidencia clínica o bioquímica de hipotiroidismo a pesar del aumento de dosis de LT4 más allá de 1,9 ug/kg/día y/o, un nivel de TSH > 4,5 mU/L luego de 6 semanas desde el último aumento de dosis⁽⁸⁾.

Cuando se enfrentan casos en los cuales se requieren altas dosis de LT4 oral, es necesario confirmar la adhesión al tratamiento y luego buscar causas de malabsorción o aumento de la demanda de LT4⁽⁸⁾.

Entre las causas de hipotiroidismo refractario se debe considerar: mala adherencia al tratamiento, deficiencia de deiodinasa, malabsorción, entre otras. Existen muy pocos casos reportados en la literatura en los cuales el hipotiroidismo refractario responde sólo a LT4 parenteral, sin existir evidencia alguna de un trastorno relacionado con malabsorción⁽⁹⁾.

Entre las causas de malabsorción se deben considerar factores dietarios, interacciones medicamentosas, trastornos gastrointestinales e incluso edema de la mucosa intestinal por hipotiroidismo grave⁽¹⁰⁾.

La LT4 está disponible tanto por VO, intravenosa, intramuscular o subcutánea; sin embargo, la administración parenteral está reservada a hipotiroidismo grave, coma

mixedematoso o hipotiroidismo refractario⁽¹⁾. Además, es necesario destacar que en Chile la LT4 parenteral es escasa y, por ende, representa un alto costo, de poca disponibilidad.

Se presenta una paciente que tenía hipotiroidismo que solo respondió a la administración por enema rectal de LT4.

Caso clínico

Mujer de 53 años con antecedentes de hipotiroidismo, obesidad mórbida, insulinoresistencia, hipertensión arterial y dislipidemia. En tratamiento con LT4 800 ug/día y liotironina 80 ug/día fraccionada. Fue derivada desde APS al Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar por TSH persistentemente elevada.

En la anamnesis inicial se descartó consumo de alimentos, cirugías o fármacos sospechosos de afectar la absorción del medicamento.

Se descartó pseudo-malabsorción con test de absorción para LT4. Los exámenes complementarios mostraron déficit de vitamina B12, déficit de vitamina D y presencia de *Helicobacter pylori* en endoscopia alta, el cual fue erradicado. Se descartaron otras patologías.

Se cambió tratamiento a liotironina VO y luego a sublingual, sin respuesta. Luego se realizó test de absorción para liotironina, el cual resultó negativo (no absorbió en forma adecuada) (Tabla 1).

Se usó LT4 en supositorios rectales y posteriormente vaginales, sin éxito (Tabla 1).

Se investigó la posibilidad de adquirir LT4 inyectable; sin embargo, ante su alto costo, y no disponibilidad en nuestro país, se decide la hospitalización para tratamiento con esquema intensificado por sonda naso-enteral y LT4 en enema rectal (Tabla 1). Con estas últimas medidas adoptadas, se logró una excelente respuesta, con ascenso de T3 y T4 a niveles supra-terapéuticos. Posteriormente se ajusta la dosis, llegando finalmente a LT4 100 ug c/12 hrs VO y 100 ug/día en enema rectal.

En el control al alta, a la semana y al mes se mantuvo la respuesta favorable (Tabla 1).

Discusión

El hipotiroidismo refractario, aunque infrecuente, representa un desafío para los diferentes profesionales encargados de controlar y tratar los casos en que es necesario utilizar dosis altas de LT4, lo cual constituye una situación altamente riesgosa, dada la alta probabilidad de aparición de eventos adversos asociados, especialmente cardiovasculares y óseos.

En el presente caso, se observó que la paciente fue

CASO CLÍNICO

Tabla 1. Intervenciones terapéuticas y valores de laboratorio en paciente con hipotiroidismo refractario.

	TSH (uUI/mL)	T4T (N 5.53-11) ug/dl)	T3 (VN 0.97-1.69 ng/dl)
LT4 800 ug, T3 80 ug oral	373		0.73
Test absorción LT4 inicial	323	0.44	
Test absorción LT4 final	322		
Liotironina 100 ug c/ 8 hrs oral	332		
Test absorción liotironina inicial	356		0.31
Test absorción liotironina final	371		
Liotironina 100 ug c/ 8 hrs SL.	323		
Liotironina 100 ug c/ 8 hrs + supositorios LT4 200	313		0.30
LT4 200 ug c/ 8hrs óvulos vaginales	348	0.5	0.3
H: LT4 200 ug c/ 6 hrs SNE + liotironina 100 ug c/ 12 SNE + LT4 200 ug c/ 8 enema	11.5	0.4	7.19
H: LT4 100 ug c/ 8 hrs enema + liotironina 100 ug VO	3.98	18	5.74
H: LT4 50 ug c/ 8 hrs VO+150 ug enema	2.82	15	5.69
H: LT4 50 ug c/ 8 VO+LT4 100 ug enema	2.38	13.3	2.89
H: LT4 100 ug c/ 12 hrs VO, 100 ug enema	2.08	14.4	2.07
LT4 100 ug c/12 hrs VO + T4 100 ug/enema	10.3	10.9	
LT4 100 ug c/12 VO + T4 200 ug/enema	7.73	8.78	1.4

H: Hospitalizada. VO: Vía oral SNE: Sonda naso enteral LT4: levotiroxina.

derivada a Endocrinología luego de haberse aumentado la dosis de LT4 a niveles superiores a los recomendados para iniciar un estudio y manejo especializado, con el consiguiente riesgo asociado al hipertiroidismo iatrogénico.

Luego, encontrándose ya en control ambulatorio de Endocrinología, se inició un estudio y manejo sistemático tendiente a descartar causas de refractariedad, incluyendo en primer lugar la certificación de una buena adhesión al tratamiento; descarte de factores no patológicos de malabsorción tales como medicamentos, dieta, etc; factores personales relacionados a una absorción óptima de LT4, como horario y tolerancia; además del descarte de formulaciones genéricas.

Posteriormente, se realizó un test de absorción de LT4 y liotironina, los cuales, aunque no están estandarizados, permiten descartar pseudo - malabsorción mediante la administración de altas dosis de hormonas tiroideas y seguimiento posterior de TSH.

Dado que se mantuvo la condición de hipotiroidismo refractario, se intentó posteriormente la prueba de distintos modos de administración de hormonas tiroideas, tales como T3 sublingual, además de LT4 en óvulos vaginales y en supositorios rectales, sin obtenerse una respuesta favorable.

Tras estos intentos fallidos, se decidió hospitalizar a la paciente con el fin de efectuar pruebas específicas para encontrar causas de malabsorción verdadera, como test de ureasa; estudio biopsico y serológico de esprúe; descarte de patologías infecciosas y descarte de otras enfermedades sistémicas. Las causas de hipotiroidismo refractario son muchas, y en esta paciente de descartaron razonablemente todas (Tabla 2)⁽⁸⁾.

Una vez que se completó el estudio y se confirmó la

Tabla 2 (modificado de referencia 8). Causas primarias de hipotiroidismo refractario.

Biodisponibilidad disminuida

1. Mala adherencia o intolerancia al tratamiento
2. Mala digestión por factores relacionados con el paciente
 - Inhibidores de bomba de protones
 - Infección por Helicobacter pylori
 - Malabsorción intestinal de LT4

Factores luminales

Comidas, café, medicamentos.

Factores intramurales

Síndrome de intestino corto, intolerancia a la lactosa, enteropatía por gluten, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía infiltrativa, infección por Giardia.

LT4: levotiroxina.

malabsorción, se decide probar distintas alternativas de administración de hormonas tiroideas. Finalmente, se logra una respuesta terapéutica favorable luego del uso de liotironina y LT4 oral en dosis altas asociado a LT4 en enema. Posteriormente se redujo progresivamente hasta obtener una respuesta cercana a lo óptimo mediante el uso de LT4 oral asociado a enema con LT4.

Según lo anterior, estaríamos en presencia de una malabsorción verdadera, ya que todas las formas de administración por vía oral o enteral, que son fisiológicamente

activas en la absorción especialmente de LT4, fracasaron. Es posible entonces, que la paciente tenga una alteración en la absorción a nivel intestinal alto. Lamentablemente, no podemos conocer de manera exacta la causa de esta alteración, la cual probablemente se encuentra a nivel celular/bioquímico.

En la literatura se describe una falla en la identificación de la causa de hipotiroidismo refractario, a pesar de un estudio exhaustivo, de aproximadamente 10-20%, lo cual es posible que se haya reducido en el último tiempo⁽¹³⁾.

Actualmente en el mundo se encuentran disponibles formulaciones alternativas de LT4 que son menos susceptibles a intolerancia o malabsorción, como la forma líquida y en softgel, cuya eficacia ha sido recientemente reportada⁽¹⁴⁾.

En conclusión, el hipotiroidismo refractario, aunque infrecuente, constituye un desafío clínico importante, el cual requiere un enfoque sistemático de estudio, con el objetivo de lograr una respuesta clínica favorable y evitar una exposición riesgosa del paciente a altas dosis de hormonas tiroideas exógenas, además de evitar un gasto innecesario en fármacos de alto costo. La fortaleza de este trabajo fue demostrar la factibilidad y utilidad práctica, en un contexto de recursos limitados, de realizar un estudio acucioso y una búsqueda de distintas alternativas terapéuticas.

Referencias

1. Livadariu E, Valdés-Socin H, Burlacu MC, et al. Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of literature. *Ann Endocrinol*, 2007; 68: 460-463.
2. Molines L, Fromont I, Morlet-Barla N, et al. L-thyroxine pseudomalabsorption: a fictitious disease. *Presse Med* 2007; 36: 1390-1394.
3. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, et al. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.
4. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991; 1: 241-248.
5. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1-8.
6. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781-792.
7. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787-1795.
8. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1289-1301.
9. Nishikant D, Chandrasekhar B, et al. A curious case of refractory hypothyroidism due to selective malabsorption of oral thyroxine. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; Vol 16: 466-468.
10. Kempke J, Hussain H, Bhan B, Graves L. Treatment of thyroxine malabsorption: a case report. *J Endocrinol Metab* 2015; 5: 192-195.
11. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Reviews* 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00168.
12. Benoit A, Bouquegneau A, Petrossians P, Beckers A. Malabsorption des hormones thyroïdiennes. Ou simple manque de compliance? *Rev Med Liège* 2013; 68: 3: 118-121.
13. Suzuki Y, Takeshita E, Kano S, Hirata S, Sato S. Impaired intestinal absorption of thyroid hormone in a case of Hashimoto's disease with anti-T3 and anti-T4 antibody. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1982; 58: 1487-1497.
14. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016; 54: 3-14.