

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE LEVOTIROXINA EN HIPOTIROIDISMO REFRACTARIO

LUIS A. RAMÍREZ STIEBEN

Unidad de Tiroides y Paratiroides, Grupo Gamma, Rosario, Santa Fe, Argentina

Dirección postal: Luis A. Ramírez Stieben, Pte. Roca 2440, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina

E-mail: lramirez@grupogamma.com

Recibido: 21-XII-2022

Aceptado: 27-I-2023

Resumen

El hipotiroidismo generalmente se puede tratar de manera efectiva con levotiroxina (LT-4) oral. Sin embargo, el hipotiroidismo refractario al tratamiento con LT-4 es una condición clínica frecuente. Entre las causas se encuentra la falta de adherencia, interacciones con alimentos u otros medicamentos y enfermedades gastrointestinales, como enfermedad inflamatoria intestinal y síndromes de intestino corto. El aumento de la dosis oral de LT-4 no siempre es eficaz en estos escenarios. Por lo tanto, pueden ser necesarias otras vías de administración. En este reporte, evaluamos modalidades alternativas de tratamiento para el hipotiroidismo refractario y presentamos dos pacientes con malabsorción intestinal tratadas con éxito mediante la administración subcutánea de LT-4.

Palabras clave: hipotiroidismo, levotiroxina, síndromes de malabsorción, neoplasias de la tiroides

Abstract

Subcutaneous administration of levothyroxine in refractory hypothyroidism

Hypothyroidism can usually be treated effectively with oral levothyroxine (LT-4) supplementation. However, hypothyroidism refractory to treatment with LT-4 is a common clinical condition. Causes include poor compliance, interactions with food or other medications, and gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease and short bowel syndromes. Increasing the oral dose of LT-4 is not always effective in these scenarios.

Therefore, other routes of administration may be necessary. In this report, we evaluate alternative treatment modalities for refractory hypothyroidism and present two patients with intestinal malabsorption successfully treated by subcutaneous administration of LT-4.

Key words: hypothyroidism, levothyroxine, malabsorption syndromes, thyroid neoplasms

El hipotiroidismo primario es un estado de deficiencia de la hormona tiroidea y se diagnostica en función de niveles séricos elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) y/o niveles bajos de tiroxina libre o total¹. La levotiroxina (LT-4), considerada el estándar de tratamiento para pacientes con hipotiroidismo, es una prohormona que requiere desyodinación una vez ingerida para activarse de tiroxina a triyodotironina, la forma activa de la hormona tiroidea¹. Comúnmente, se prescribe en forma de comprimidos y la dosis requerida se encuentra entre 1.6 y 1.8 µg/kg de peso corporal². Sin embargo, se han reportado dosis menores para alcanzar el eutiroidismo³.

Cuando se toma en ayunas, se puede absorber más del 80% del fármaco⁴, pero existen condiciones en las que la absorción de la LT-4 es limitada. Además, la absorción puede verse reducida por una variedad de enfermedades del tracto gastrointestinal superior como, por ejemplo, gastritis, síndrome de intestino corto, enfermedades inflamatorias del intestino, intolerancia a la lactosa o enfermedad celíaca⁵. Entre un 15-20% de

los pacientes experimentan hipotiroidismo resistente o refractario a LT-4, definido ante un valor de TSH por encima del límite superior a pesar del uso de dosis más altas de LT-4 ($>1.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)⁶. Se han descrito estrategias terapéuticas alternativas (cápsulas de gel, formulaciones líquidas, administración endovenosa o rectal); sin embargo, la administración subcutánea solo fue informada de manera satisfactoria en tres casos⁷⁻⁹. En este contexto, describimos dos casos de pacientes con hipotiroidismo resistente a la administración oral de LT-4 tratados eficazmente mediante inyección subcutánea de LT-4 con el objetivo de aumentar su conocimiento entre la comunidad médica.

Caso clínico 1

Paciente de 54 años con antecedentes de cáncer de tiroides en remisión (tiroidectomía total y radioyodo) y cirugía de *bypass* gástrico a los 51 años. Se encontraba en tratamiento con levotiroxina $300 \mu\text{g}/\text{día}$. Manifestaba astenia, caída de cabello y constipación. Exploración: peso 63 kg , talla 154 cm , no se palpaban lesiones en lecho tiroideo ni cadenas ganglionares. Analítica: TSH 35 mUI/L (rango normal: $0.27\text{-}4.2 \text{ mUI/L}$), tiroxina libre 0.82 ng/dL (rango normal: $0.9\text{-}1.8 \text{ ng/dL}$), tiroglobulina 0.1 ng/mL (rango normal: $3.5\text{-}77 \text{ ng/mL}$), anti-tiroglobulina ultrasensible (anti-Tg US) 10 UI/ml (normal $<115 \text{ UI/mL}$). Excluyendo la cirugía bariátrica, se descartaron causas secundarias de malabsorción gastrointestinal: enfermedad celíaca, infección por *Helicobacter pylori*, insuficiencia pancreática exocrina, gastritis autoinmune e insuficiencia hepática. Debido a la sospecha de malabsorción gastrointestinal, se planteó una vía alternativa de administración y se comenzó tratamiento con una dosis semanal de $600 \mu\text{g}$ de inyección subcutánea de LT-4 sin diluir (ampolla de 1 ml , $200 \mu\text{g/mL}$) dividida en tres aplicaciones/semana. Tras cuatro semanas de tratamiento se constató un nivel de TSH a 8.45 mUI/L , por lo que se aumentó la dosis a $800 \mu\text{g}/\text{semana}$ en cuatro aplicaciones. Tras 6 semanas se evidenció un nivel de TSH de 1.59 mUI/L y T4l de 1.1 ng/dL .

Caso clínico 2

Paciente de 65 años con antecedentes de síndrome de Lynch, carcinoma papilar de tiroides a los 40 años (tiroidectomía total y ablación con yodo 131) y cáncer de colon y gástrico, metacrónicos. Por estas afecciones fue intervenida en diferentes tiempos: colectomías segmentarias (derecha e izquierda) y gastrectomía subtotal con gastroenteroanastomosis. Asimismo, realizó quimioterapia sistémica y radioterapia externa abdominal. Al momento de la eva-

luación se encontraba bajo tratamiento con LT-4 $150 \mu\text{g}/\text{día}$ por vía oral, presentaba hipovitaminosis B12 refractaria al tratamiento enteral y manifestaba astenia marcada, caída de cabello y síntomas depresivos. Exploración: peso 45 kg , talla 168 cm , no se palpaban lesiones en lecho tiroideo ni cadenas ganglionares, ritmo cardiaco regular, edemas en miembros inferiores y regular estado general. Analítica: TSH 18.7 mUI/L T4l 1.33 ng/dL . Se incrementa dosis de LT-4 a $175 \mu\text{g}/\text{día}$. El control de TSH fue de 54.07 mUI/L , aumentándose la dosis a $200 \mu\text{g}/\text{día}$. Tras 6 semanas, la TSH fue de 40.90 mUI/L . Se sospechó malabsorción gastrointestinal asociada a enfermedades e intervenciones de base, por lo que se inició tratamiento con una dosis semanal de $400 \mu\text{g}$ de inyección subcutánea de LT-4 sin diluir (ampolla de 1 ml , $200 \mu\text{g/mL}$) dividida en dos aplicaciones/semana. A los 28 días se constató un nivel de TSH de 10.90 mUI/L . Se incrementó la dosis de LT-4 a $600 \mu\text{g}/\text{semana}$ en tres aplicaciones/semana. Tras 4 semanas de cambio de dosis, la paciente manifestó una marcada mejoría de su estado general, potencia muscular y ánimo. En la analítica de control se constató un nivel de TSH de 1.65 mUI/L y T4l de 1.80 ng/dL .

La presente publicación fue aprobada por el Comité de Docencia y Ética del Grupo Gamma y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante.

Discusión

La hormona sintética LT-4 tiene una estructura química comparable a la tiroxina y se prescribe como terapia sustitutiva en pacientes con hipotiroidismo¹⁻³. Su absorción se produce a través de la mucosa intestinal a nivel del duodeno, yeyuno e íleon¹⁰. La dosis de $1.6\text{-}1.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/día se considera la dosis óptima de reemplazo de LT-4 para alcanzar el estado de eutiroidismo¹⁻³. Sin embargo, entre un $15\text{-}20\%$ de los pacientes experimentan hipotiroidismo resistente o refractario a LT-4, que se define cuando hay evidencia bioquímica de hipotiroidismo (TSH por encima del límite superior de referencia superior, generalmente, $4.2\text{-}4.5 \text{ mUI/L}$) y/o síntomas de hipotiroidismo no resueltos, a pesar de la utilización de dosis suprafisiológicas de LT-4 ($>1.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)^{6,11}.

Existen diferentes causas que pueden conducir a un estado hipotiroidismo refractario, como los trastornos gastrointestinales malabsortivos (síndrome de intestino corto, gastritis, enfermedad celíaca, enfermedades inflamatorias del intestino, intolerancia a la lactosa, etc.)⁵, la interferencia farmacológica por uso concomitante

de otros medicamentos, el embarazo, o la pobre adherencia al tratamiento^{11, 12}. El consumo de alimentos también puede afectar la absorción de LT-4¹². Más comúnmente, la TSH permanece elevada debido a una pseudomalabsorción, definida como el incumplimiento del tratamiento prescrito con LT-4. En estos casos, una prueba de absorción de LT-4 puede ser de utilidad para diferenciar de una verdadera malabsorción gastrointestinal^{10, 12}.

Si el cumplimiento de la LT-4 oral diaria, en ayunas, es un problema obvio, la dosificación semanal de LT-4 (siete veces la dosis diaria administrada en una sola toma), ya sea bajo observación o con el consentimiento del paciente que afirma el cumplimiento, sigue siendo una opción segura y eficaz¹².

También existen otras alternativas terapéuticas, como la LT-4 en formulaciones líquidas y en cápsulas blandas de gelatina^{12, 13}. Sin embargo, estas no se encuentran disponibles en nuestro país. Finalmente, la LT-4 se puede administrar por vía parenteral (endovenosa e intramuscular) o vía rectal^{12, 13}. La forma endovenosa de LT-4 está disponible como levotiroxina sódica. Los viales se presentan en dosis de 100, 200 y 500 µg (en nuestro medio, 200 µg). La única indicación actualmente aprobada para el tratamiento con LT-4 intravenoso es el coma mixedematoso¹². Sin embargo, no es infrecuente su utilización en pacientes que no pueden tomar LT-4 por vía oral. Se recomienda una dosis intravenosa de LT-4 al 75% de la dosis oral¹. La misma presentación utilizada por vía endovenosa puede aplicarse por vía intramuscular, una o dos veces por semana¹². Cuando las preparaciones intravenosas de LT-4 no estén disponibles, la administración rectal de LT-4 es posible, tanto en forma de enema como de supositorio. Para su preparación, se procede a la trituración de los comprimidos de LT-4. Habitualmente, la administración por vía rectal conlleva la utilización de dosis mayores de LT-4, que las preparaciones orales, para alcanzar un estado de eutiroidismo¹².

Hasta el momento, solo se reportaron en la literatura médica tres pacientes con hipotiroidismo refractario y tratamiento con LT-4 por vía

subcutánea de LT-4. En el primero de ellos, se constató fracaso terapéutico debido a una reacción local dolorosa tras la inyección de la dosis completa de 10 ml en un solo sitio¹⁴. En los restantes casos, la dosis semanal fue realizada de forma dividida y utilizando diferentes sitios de aplicación, resultando exitosa en ambos pacientes^{7, 8}. En los casos que reportamos en esta publicación, la rápida mejoría del hipotiroidismo, con respecto a los síntomas clínicos y a los datos de laboratorio (TSH y T4l), se relacionó al cambio de vía de administración de oral a subcutáneo. A diferencia de las formulaciones utilizadas por otros autores, la LT-4 empleada en nuestros casos presenta mayor concentración (200 µg/mL), permitiendo la aplicación de una dosis mayor en un solo sitio y sin efectos adversos locales.

La principal ventaja de la vía subcutánea es su manejo simple y sencillo, pudiendo ser realizado por los propios pacientes. Además, puede realizarse en personas anticoagulados y con coagulopatías⁸. La administración subcutánea de fármacos, al igual que en otras enfermedades, parecería ser la vía más adecuada en situaciones de malabsorción de LT-4, como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto y nutrición parenteral total^{10, 14}. Por lo tanto, teniendo en cuenta la seguridad y efectividad, sugerimos que este enfoque terapéutico sea considerado una alternativa válida en pacientes con hipotiroidismo refractario.

En conclusión, la administración subcutánea de una dosis fisiológica de LT-4 sería una alternativa eficaz en pacientes con hipotiroidismo resistente o refractario al tratamiento oral con LT-4. Aunque es una alternativa segura y sencilla para pacientes con síndromes de malabsorción, se necesitan estudios a largo plazo para establecer adecuadamente las indicaciones, resultados y eventos adversos de esta terapia.

Agradecimientos: A Química Montpellier por permitir el tratamiento farmacológico de las pacientes presentadas en este reportaje mediante la entrega de las formulaciones de LT-4.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390: 1550-62.
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670-751.
3. Pustilnik E, Schwarzstein D, Feldman R, et al. The influence of age and body weight on levothyroxine replacement dosage to achieve euthyroidism in patients with primary hypothyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021; 68: 542-7.
4. Hasselström K, Siersbaek-Nielsen K, Lumholtz IB, Faber J, Kirkegaard C, Friis T. The bioavailability of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in normal subjects and in hyper- and hypothyroid patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 483-6.
5. Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 435-42.
6. Benvenega S, Papi G, Antonelli A. Refractory Hypothyroidism Due to Improper Storage of Levothyroxine Tablets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 155.
7. Topf A, Pleininger T, Motloch LJ, et al. Subcutaneous administration of levothyroxine: a novel approach to refractory hypothyroidism - A review and a case report. *Arch Endocrinol Metab* 2021; 65: 664-8.
8. Groener JB, Lehnhoff D, Piel D, Nawroth PP, Schanz J, Rudofsky G. Subcutaneous application of levothyroxine as successful treatment option in a patient with malabsorption. *Am J Case Rep* 2013; 14: 48-51.
9. Naman A, Delemer B, Marot D, Michelet E, Decoudier B, Barraud S. Efficacy of subcutaneous Levothyroxine in a case of refractory hypothyroidism: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e29690.
10. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 2019; 40: 118-36.
11. Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1289-301.
12. Ritter MJ, Gupta S, Hennessey JV. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27: 318-22.
13. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Antonelli A. L-T4 therapy in enteric malabsorptive disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 23; 12: 626371.
14. Nobre EL, Jorge Z, Anselmo J, et al. A rare case of malabsorption of thyroid hormones. *Acta Med Port* 2004; 17: 487-9.