

Levotiroxina intramuscular como tratamiento alternativo al hipotiroidismo refractario por malabsorción oral: reporte de caso

CORAZÓN VILLANUEVA J¹, GARCÍA SACRISTÁN AA¹, ÁVILA ANTÓN L², DE MIGUEL NOVOA P²

1. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid España.

2. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid España.

Fecha de recepción: 05/07/2023 - Fecha de aceptación: 09/08/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Levotiroxina sintética es el principal tratamiento para el hipotiroidismo. Sin embargo, existen situaciones donde a pesar de una dosis alta de LT4 oral el hipotiroidismo persiste y se denomina hipotiroidismo refractario. Para ello, nuevas vías de administración deben ser valoradas. Se presenta un caso de uso de levotiroxina intramuscular semanal para el manejo del hipotiroidismo refractario debido a malabsorción gastrointestinal. Después de más de seis meses de tratamiento la paciente ha mantenido un buen

control clínico y función tiroidea normal, no precisando ingresos por este motivo. Por otro lado, la tolerancia a las administraciones fue buena, sin efectos adversos relacionados reportados. La administración de levotiroxina intramuscular se presenta como una posible alternativa, siendo necesario más estudios acerca del perfil farmacodinámico y farmacocinético que ayuden a definir un rango de pauta posológica segura y eficaz.

Palabras clave: **Levotiroxina, Intramuscular, Malabsorción, Hipotiroidismo refractario, caso clínico**

Intramuscular levothyroxine as an alternative treatment for refractory hypothyroidism caused by oral malabsorption: case report.

SUMMARY:

Synthetic levothyroxine is the main treatment for hypothyroidism. However, there are situations where despite a high dose of oral LT4, hypothyroidism persists and is called refractory hypothyroidism. For this, new routes

of administration should be considered. We report a case of weekly intramuscular levothyroxine administration for the management of refractory hypothyroidism due to gastrointestinal malabsorption. After more than six months of treatment, the patient

was clinically stable and maintained a good thyroid profile, not requiring hospitalization for this reason. On the other hand, tolerance to the administrations was good, with no related adverse effects reported. The administration of intramuscular levothyroxine is presented as a possible alternative, although further studies on the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile are needed to help define a safe and effective dosing regimen.

Keywords: **Levothyroxine, Intramuscular, Malabsorption, refractory hypothyroidism, case report.**

INTRODUCCION

El hipotiroidismo es el déficit hormonal más frecuente en el mundo, afecta a un 4-8% de la población¹. El tratamiento consiste en el aporte sustitutivo con levotiroxina (LT4) sintética que en la mayoría de las ocasiones consigue revertir la clínica y normalizar la función tiroidea. Sin embargo, existen situaciones donde no se alcanzan niveles hormonales adecuados a pesar de la administración

de LT4 a altas dosis, es lo que se denomina hipotiroidismo refractario. En este supuesto es importante indagar la falta de adherencia al tratamiento, interacciones farmacológicas (especialmente resinas de intercambio iónico, antiácidos que contienen aluminio, fármacos que contienen hierro, cálcico, inhibidores de la bomba de protones...), interacciones dietéticas o determinadas patologías que

✉ Javier Corazón Villanueva · Calle del Prof Martín Lagos, S/N, 28040 Madrid (España)

✉ Javier.corazon@salud.madrid.org

causan malabsorción gastrointestinal (enfermedad celíaca, intolerancia lactosa, bypass gástrico, etc.). En caso de malabsorción se plantea la necesidad de utilizar nuevas vías de administración de LT4 como son la vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), rectal o subcutánea^{2,3}. Se presenta un caso del uso de LT4 IM semanal para el manejo del hipotiroidismo refractario.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años y 79 kg (IMC=31,2) en seguimiento por el Servicio de Endocrinología por hipotiroidismo primario severo tras tiroidectomía total con los siguientes antecedentes médicos/quirúrgicos: asma grave en tratamiento con broncodilatadores y corticoides, artritis reumatoide, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad mórbida intervenida quirúrgicamente en 1998 mediante gastroplastia vertical bandeada y que requiere de bypass gástrico en 2017 tras años de mala evolución con múltiples complicaciones y desnutrición crónica mantenida.

En junio de 2022, en el control analítico presenta: TSH > 200 mU/L (N= 0,3-5,3 mU/L) y T4 libre indetectable (N= 5,8-16,4 pg/mL). La paciente refería somnolencia, dificultad para la concentración, afonía, enlentecimiento del ritmo intestinal y aumento de perímetro de miembros inferiores sin fiebre, disnea ni dolor torácico. Refiere correcta adherencia al tratamiento con comprimidos de LT4 (100 mcg/día) y se descartaron posibles interacciones farmacológicas o dietéticas.

Ante el contexto clínico y sospecha de un componente de malabsorción, se decide ingreso hospitalario. Inicialmente se administra levotiroxina intravenosa con comprobación posterior de disminución de niveles de TSH, se intenta realizar una terapia secuencial a LT4 comprimidos de forma progresiva con mejoría parcial, presentando no obstante síntomas iniciales de hipotiroidismo (somnolencia, estreñimiento, edema en cara...). Se decide iniciar tratamiento con LT4 líquida, con evidencia de mejor absorción intestinal, pero requiriendo también administraciones intravenosas de levotiroxina para normalizar valores. Tras estabilización se decide el alta en agosto de 2022 con seguimiento estrecho.

Quince días tras el alta se constata nuevamente elevación de la TSH (151,3 mU/L) y marcado descenso de la T4 libre (< 2,5 pg/mL) y T3 (2,05 pg/mL). Se decide nuevo ingreso donde se le realiza test de absorción con resultados no concluyentes y estudio esofagogastroduodenal y panendoscopia donde se observa una anastomosis esófago-yeyunal normal y probable esófago de Barrett COM2. Se reintenta de nuevo tratamiento oral y pese aumentar progresivamente las dosis de LT4 hasta 300 mcg/día, no se logra un buen control hormonal.

Tras consulta al servicio de farmacia se estudia la posibilidad de administrar levotiroxina intramuscular, realizamos una revisión de la bibliografía disponible y proponemos una administración previa dilución con 5ml de suero fisiológico 0.9% advirtiendo de la posible liberación errática y control exhaustivo de posibles reacciones adversas. Se administran 300mcg/semana con buena respuesta y sin incidencias, manteniendo TSH, T4 y T3 en rango de normalidad al alta. Actualmente, la paciente continúa acudiendo de forma ambulatoria al hospital de día a administrarse LT4 IM 400mcg semanal, manteniendo buen control clínico y función tiroidea normal, no

precisando más ingresos por este motivo. Por otro lado, la tolerancia a las administraciones continúa siendo buena, sin efectos adversos relacionados reseñables tras seis meses de tratamiento IM.

En la figura 1 y 2 se recoge los valores de TSH y LT4 desde primer ingreso hasta la actualidad con el tratamiento intramuscular.

Figura 1. Variación niveles de TSH.



Figura 2. Variación niveles T4



DISCUSIÓN

El hipotiroidismo refractario causado por malabsorción representa un desafío. Se han realizado diversos estudios sobre la interferencia de la cirugía bariátrica en la absorción de LT4^{2,3}. En nuestro caso, al haber sufrido la paciente una cirugía bariátrica se intentó corregir con una formulación líquida de LT4 que no requiere de un pH gástrico ácido para su disolución, pero no fue totalmente efectiva.

Ante la refractariedad al tratamiento por vía oral, se optó por la vía IM como alternativa a la IV. El uso de la LT4 por vía IM no ha sido aprobada en ficha técnica y no existen guías sobre su uso, tan solo evidencia limitada de casos clínicos por incumplimiento del tratamiento (pseudomalabsorción) o malabsorción intestinal⁵⁻⁹. Su empleo en todos estos reportes es mayoritariamente semanal con ajuste progresivo de la dosis hasta conseguir una mejoría clínica y eutiroidismo en un periodo de tiempo variable que puede alcanzar hasta el año y donde no se han descrito efectos adversos de relevancia.

La administración de levotiroxina intramuscular se presenta como una posible alternativa, siendo necesario más estudios acerca del perfil farmacodinámico y farmacocinético que ayuden a definir un rango de pauta posológica segura y eficaz.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos Palacios S, Llaveró Valero M, Brugos-Larumbe A, Díez JJ, Guillén-Grima F, Galofré JC. Prevalence of thyroid dysfunction in a Large Southern European Population. Analysis of modulatory factors. The APNA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89:367-375. DOI: 10.1111/cen.13764
2. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019; 1;40:118-136. DOI: 10.1210/er.2018-00168
3. Ritter MJ, Gupta S, Hennessey JV. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 27:318-322. DOI: 10.1097/MED.0000000000000558
4. Gonzales KM, Stan MN, Morris JC 3rd, Bernet V, Castro MR. The Levothyroxine Absorption Test: A Four-Year Experience (2015-2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid*. 2019; 29:1734-1742. DOI: 10.1089/thy.2019.0256
5. Mikhail, N. (2020). Levothyroxine intramuscular administration-Case report and review of literature. *Clin. Res. Trials*, 2020; 6:2-3 DOI: 10.15761/CRT.1000291
6. Laycock K, Beale C, Peters C, Anderson J. Intramuscular levothyroxine: a solution to a mental health related thyroid crisis. *BMJ Case Rep*. 2019; 20;12:e228147. DOI: 10.1136/bcr-2018-228147
7. Garayalde Gamboa MLÁ, Saban M, Curriá MI. Treatment with Intramuscular Levothyroxine in Refractory Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2019; 8:319-323. DOI: 10.1159/000503324
8. Peynirci H, Taskiran B, Erturk E, Sisman P, Ersoy C. Is Parenteral Levothyroxine Therapy Safe in Intractable Hypothyroidism? *J Natl Med Assoc*. 2018; 110:245-249. DOI: 10.1016/j.jnma.2017.05.007
9. Alba P, Mitre N, Feldt M. More than one way to skin a thyroid. Managing pediatric hypothyroidism with weekly intramuscular levothyroxine. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;1;29:745-8. DOI: 10.1515/jpem-2015-0382



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.