



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO ENDOCRINOLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

**DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON MALABSORCIÓN DE
LEVOTIROXINA RESPECTO A LOS PACIENTES CON
PSEUDOMALABSORCIÓN, ESTUDIADOS MEDIANTE PRUEBA DE
ABSORCIÓN DE LEVOTIROXINA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. GLADYS EUGENIA CÓRDOVA HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA:
DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZ

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

A mis padres; Maru y Raúl, porque desde siempre han estado caminando delante de mi para guiarme, detrás para sostener mis caídas y empujarme y a un lado acompañándome. Por todos esos desvelos, regaños, aplausos, risas y llantos. Gracias a ustedes estoy en donde estoy y estaré por siempre agradecida.

A mi hermana Sophia, por ser mi mejor amiga.

A Antonio, mi Haaney, por estar en las buenas y en las no tanto pero siempre juntos.

A mis profesores, que gracias al destino siempre he tenido la suerte de contar con excelentes y no acabaría nunca de nombrarlos, pero en especial al Dr. Alberto Aguilar por orientarme adecuadamente para tomar la mejor decisión, al Dr. Juan Luis Mosqueda que me apoyó siendo un gran tutor y sobre todo al Dr.

Antonio Segovia Palomo por creer en mí.

A mis amigos y hermanos residentes, por ser y estar.





INDICE

1. Índice	3
2. Acta de aceptación de Tesis	4
3. Resumen estructurado	5
4. Antecedentes	7
5. Planteamiento del problema	11
6. Justificación	12
7. Hipótesis	13
8. Objetivos	13
6.1 Objetivo general	
6.2 Objetivos específicos	
9. Metodología	14
7.1 Tipo y diseño de estudio	
7.1 Población	
7.3 Tamaño de muestra	14
7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	14
10. Definición de las variables	15
11. Procedimientos	19
12. Análisis estadístico	20
13. Aspectos éticos y relevancia con expectativas.	21
14. Resultados	22
15. Discusión	23
16. Conclusiones	25
17. Referencias	26
18. Anexos	28
15.1 Tablas	
15.2 Cuestionario	
15.3 Gráficas	





Of. No. DECS/JPO-852-2021

Ciudad de México a 04 de agosto del 2021

Dra. Gladys Eugenia Córdova Hernández
Servicio de Endocrinología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: "Título anterior: PRUEBA DE ABSORCIÓN DE LEVOTIROXINA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO REFRACTARIO. Título actual: Diferencias entre los pacientes con malabsorción de levotiroxina respecto a los pacientes con pseudomalabsorción, estudiados mediante prueba", (571-354/21) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-852-2021

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. *De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos*

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc C6720

T +52 (55) 5004 3821
Con +52 (55) 2789 2000





1. RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN: El hipotiroidismo de cualquier etiología es una de las enfermedades endocrinológicas más prevalentes a nivel mundial, hasta el 2015 se sabe que en México la prevalencia de hipotiroidismo primario es del 1%. Estos pacientes reciben Levotiroxina como tratamiento sustitutivo hormonal a una dosis calculada entre 1.6 a 1.8 mcg/kg/día y en algunos casos específicos, dosis de hasta 2 a 2.1 mcg/kg/día y se realiza seguimiento evaluando al paciente de acuerdo a la sintomatología pero sobre todo a los niveles de tirotrópica sérica, teniendo como meta la normalización de su concentración. Cuando este objetivo no se alcanza y la dosis sobrepasa los 1.8 mcg/kg/día se considera Hipotiroidismo Refractario a tratamiento y se deberá evaluar la causa de la malabsorción del medicamento, para ello existe la “Prueba de absorción de Levotiroxina” la cual hasta el momento no se encuentra estandarizada pero se ha hecho por varios años en diferentes instituciones del mundo. Esta prueba tiene como objetivo determinar el porcentaje de absorción a nivel intestinal de Levotiroxina indicando que es suficiente cuando se encuentra $\geq 60\%$ para la mayoría de autores otros de al menos un 70 a 80% cuando en la farmacocinética conocida de la levotiroxina en pacientes con absorción normal.

OBJETIVO: Describir el método utilizado en la Prueba de Absorción de Levotiroxina en el Hospital General de México. **MATERIAL Y MÉTODOS:** estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, pacientes >18 años, uso de levotiroxina sódica a dosis ≥ 1.9 mcg/kg/d sin obtener metas de concentración de TSH, a los cuales se les realizó la prueba entre los años 2016 y 2021. A todos se les administraron vía oral 1000mcg de Levotiroxina sódica, toma de muestras a la hora 0, 2, 4 y 6, se midió TSH basal y hora 6 y T4T en las 4 muestras. Se calculó el porcentaje de absorción con la siguiente fórmula:





$\% \text{Absorción} = \left[\frac{\text{Delta TT4 (mcg/dL)} \times 10 (\text{dL/L})}{\text{Dosis LT4 (mcg)}} \right] \times \text{Vd (L)} \times 100$. El punto de corte que nosotros utilizamos para dar resultado positivo a malabsorción fue obtener solo un 80% o más. **RESULTADOS:** Se estudiaron 14 pacientes, todas mujeres, edad media de 29.7(7.1) años, diagnóstico de hipotiroidismo primario 50% de etiología post I131, dosis media de LT4 de 204(96.4)mcg/dl, dosis promedio de 2.98(1.01)mcg/kg/d, 57% de patente, 71% presentaba enfermedad concomitante que requería tratamiento, la TSH basal era de 101.4(113.9)mUI/ml, T4L 0.67(0.49)ng/dl, la dosis de carga fue de 1000 mcg en todos, se documentó un delta de T4T de 8.27(3.33)ng/ml, el porcentaje de absorción fue de 99.4(31.1)%, se documentó malabsorción en 4(28.8%) de los pacientes, la dosis de LT4 en el seguimiento fue de 167(65)mcg/d(p0.000), TSH fue de 20.3(40.1)mUI/ml(p0.005) respecto a las previas. Ningún efecto adverso se reportó. El delta de T4T se observó predominantemente a las 4h. **CONCLUSIONES:** La prueba realizada es adecuada para diagnosticar malabsorción, proponemos el punto de corte de $\geq 80\%$ para pseudomalabsorción, obtuvimos una prevalencia mayor de malabsorción que la descrita. Las etiologías fueron la toma concomitante de calcio y antecedente de pancreatoyeyunostomía. Por el tiempo en donde se obtuvo el delta T4T se concluye se puede disminuir el tiempo y número de muestras a 4 hrs sin afectar el desempeño de la prueba, optimizando tiempo y recursos.

Palabras clave: *Levotiroxina, hipotiroidismo, pseudomalabsorción, malabsorción, prueba, hipotiroidismo refractario.*





2. ANTECEDENTES

Hasta el 2015, se reporta que en México existe una prevalencia de hipotiroidismo primario del 1%, siendo de 3 a 8 % para hipotiroidismo subclínico, considerándose la 2da enfermedad endocrinológica más frecuente, después de la Diabetes Mellitus¹. El tratamiento base de esta enfermedad consiste en suplir la deficiencia de hormonas tiroideas con Levotiroxina sintética, la cual se ha utilizado desde 1927². Se calcula que a nivel mundial existen más de 13 millones de pacientes utilizando este medicamento, ocupando los primeros lugares en fármacos prescritos. La dosis habitual usada se calcula con base a peso del paciente en un rango habitual de 1.6 a 1.8 mcg/kg/ por día, sin embargo otros padecimientos donde se requiere supresión de TSH, como neoplasias tiroideas, la dosis va de 2 a 2.1 mcg/kg/día. Ambas se realiza titulación de acuerdo a los niveles de Tirotropina (TSH) hasta llegar a normalizar su concentración o un nivel meta, sin embargo, una gran parte de pacientes no logra llegar a niveles adecuados de tirotropina requiriendo mayor dosis.³

La absorción de la Levotiroxina sintética oral se realiza a nivel del intestino delgado, principalmente en el duodeno y yeyuno y requiere de ciertas especificaciones para asegurar su absorción máxima, como lo son; un estómago vacío por lo menos 30 a 60 minutos posterior a la toma del medicamento, ya que existen alimentos que interfieren con su absorción como lo es el café, la soya y derivados, dieta rica en fibra, etc.⁴

Se ha descrito que aproximadamente el 62-82% de la levotiroxina administrada





por vía oral se absorbe y ocurre dentro de las primeras 3 horas de ingesta después de un ayuno nocturno. Benvenga y col. informaron que el pico de absorción de levotiroxina era superior al 70%, lo que ocurre alrededor de 2 horas en sujetos eutiroideos, 3 horas en hipotiroidismo primario y la fracción libre de tiroxina (LT4) aumenta linealmente en los primeros 60-90 minutos antes de alcanzar un meseta.^{4,5,15} A sí mismo, una adecuada absorción puede verse afectada por medicamentos, como calcio, hierro, inhibidores de bomba de protones, hidróxido de aluminio o enfermedades como infección por H. pylori, enfermedad celiaca, intolerancia a la lactosa, enfermedades pancreáticas que afecten su secreción exócrina, cirugías que alteren la morfología habitual del estómago e intestino delgado. También se han reportado otros medicamentos que interfieren en el metabolismo mas que en la absorción, aumentándolo y acelerando su excreción, como lo son lo de la clase de antiepilépticos⁶.

Actualmente, el hipotiroidismo refractario se define como: Niveles de TSH por arriba del límite de referencia a pesar de una dosis diaria de Levotiroxina mayor o igual a 1.9 mcg/kg, independientemente si el paciente se mantiene o no con sintomatología^{1,2}. Se desconoce la prevalencia de la refractariedad en México, pero Vaisman en el 2013 demostró que en Brasil el 28% mantenía niveles elevados de TSH a pesar de estar bajo tratamiento con levotiroxina⁷.

Cuando existe falla en normalizar la concentración de TSH en los pacientes con hipotiroidismo, regularmente el médico aumenta la dosis de Levotiroxina intentando alcanzar la meta, sin embargo estos aumentos adicionales en la dosis habitual no se considera la intervención más apropiada ya que dosis supra terapéuticas de hormonas tiroideas sintéticas se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos sobre todo a nivel cardiovascular⁸.





Las causas de Hipotiroidismo refractario podrían clasificarse en dos grandes grupos: Malabsorción de Levotiroxina (LT4), en donde el paciente no puede llegar a tener una absorción adecuada y eficaz del medicamento secundario a una disminución de la biodisponibilidad por cualquiera de los siguientes: 1) factores luminales; ingesta de medicamentos que interfieran con su farmacocinética (IBP, carbonato de calcio, antiepilépticos, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso) o alimentos (café, fibra), factores intramurales (Intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal), procesos infecciosos (H. pylori, giardiasis), factores que modifican la anatomía (cirugía de bypass) o mayor necesidad en dosis por aumento de peso (obesidad, embarazo, etc.) y un segundo grupo llamado pseudomalabsorción de Levotiroxina, en donde la causa por la cual no se logra normalizar la TSH es que el paciente no presenta un adecuado apego al tratamiento, omitiendo dosis de manera parcial o completa de la misma, sin mencionarle esto a su médico siendo esta última la causa más común de refractariedad^{9,10,11,12}. Para poder diferenciar entre estas dos circunstancias, se ha utilizado la “Prueba de absorción de Levotiroxina”, el cual es un método no invasivo descrito desde 1991 por Kenneth con una muestra muy pequeña de solo 4 pacientes, recibiendo de 1000 a 2000 mcg de LT4 en una sola exhibición y los 4 pacientes presentaron una absorción del 82 al 100% concluyendo que se trataba de una pseudomalabsorción¹⁰, este mismo método se ha utilizado por otros autores durante los últimos años pero son pocas las publicaciones que se pueden encontrar en la literatura así como a falta de estandarización por las diferentes instituciones que la realizan, por este mismo motivo el punto de corte que se utiliza va desde una absorción mayor al 60% hasta otros que lo llevan hasta un 70-80% para indicar pseudomalabsorción^{13,14,15}.





Otra variable que se mide y que de igual manera no se encuentra estandarizada, es la medición de muestras sanguíneas para calcular los niveles de T4T y poder calcular el delta de T4T; la mayoría lo realiza a la hora 0, 2, 4 y 6, sin embargo también se han descrito tomas de muestra cada 30 minutos por 2 horas y cada hora por 6 hrs. Entre las más recientes se encuentra una publicación de la Clínica Mayo en donde relatan su experiencia durante 4 años en donde involucraron a 13 pacientes con dosis altas de Levotiroxina sin llegar a metas de tratamiento, el método que ellos utilizaron fue un test con duración de 6 horas con la siguiente metodología: ayuno por toda la noche previa y sin la última dosis de LT4 y no ingerir ningún medicamento 4 hrs previas a la prueba y se dosificó la levotiroxina de la siguiente manera: pacientes entre 18 y 65 años con un índice de masa corporal (IMC) <40 kg/m²: 1000 mcg, >40 kg/m²: 1500 mcg y si tenía más de 65 años de edad se le administraban 600 mcg. Posteriormente se toma muestra de Tetrayodotironina total (TT4) sérica a las 0, 1, 2, 3, 4 y 6 hrs y de TSH solo a la hora y 6 horas después. Durante el tiempo de la prueba se vigila estrechamente síntomas de tirotoxicosis. Posteriormente se realiza la siguiente formula:

$$\% \text{ absorción} = [\text{aumento de TT4 mcg/dl} \times 10 / \text{LT4 mcg total administrada}] \times \text{Vd(L)} \times 100$$
$$\text{Volumen de distribución (Vd)} = 0.442 \times \text{IMC}$$
$$\text{Incremento de TT4} = \text{Pico de TT4} - \text{TT4 basal}$$

Se consideró como Pseudomalabsorción cuando el resultado era $\geq 60\%$ ².

Este método así como el punto de corte de $\geq 60\%$ ha sido el más utilizado, pero, siguiendo en el mismo contexto, en la literatura encontramos diferentes protocolos de la misma prueba para cálculo de absorción de levotiroxina, y hasta el momento no existe un acuerdo entre las diferentes sociedades e instituciones para estandarizarla.





Además de que hasta el momento en el que se está escribiendo esta tesis, no existen estudios sobre el tema realizados en México.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar y describir la Prueba de absorción a levotiroxina que realizamos en el servicio de endocrinología del Hospital General de México, el punto de corte en el que nosotros consideramos pseudomalbsorción, los resultados obtenidos de acuerdo al protocolo de muestra sanguíneas para toma de T4T de los paciente que se sometieron a una prueba en el periodo del 2016 al 2020.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Levotiroxina sintética es uno de los fármacos más prescritos a nivel nacional y se conoce la dificultad que presenta en su absorción ya que es afectada por múltiples factores, sin embargo no se cuenta con un método universal para identificar problemas de absorción de la misma. En el servicio de endocrinología se ha realizado por los últimos años la prueba de absorción a Levotiroxina a los paciente que cumplen con el criterio de Hipotiroidismo refractario obteniendo resultados muy parecidos a lo que se encuentra en la literatura pero con un menor número de muestras sanguíneas, 4 tomas versus 6 tomas, además de que se realiza de manera ambulatoria y no es necesario la hospitalización del paciente, por lo tanto menos número de punciones a los pacientes, disminución del riesgo de complicaciones nosocomiales y menos gasto económico. Este proyecto busca, en primer instancia describir el método que se utiliza en el servicio de endocrinología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga y como segundo objetivo evaluar el desempeño del método en pacientes que cumplan con el criterio diagnóstico de hipotiroidismo refractario durante los años 2016 a 2021.





¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON MALABSORCIÓN DE LEVOTIROXINA RESPECTO A LOS PACIENTES CON PSEUDOMALABSORCIÓN, ESTUDIADOS MEDIANTE PRUEBA DE ABSORCIÓN DE LEVOTIROXINA?

4. JUSTIFICACIÓN

Hasta la actualidad, no se cuenta con un método universal para evaluar la absorción adecuada a Levotiroxina en los pacientes que presentan dificultad para llegar a cifras normales de TSH a pesar de dosis altas del medicamento, esta evaluación es importante ya que al no conocer el motivo de la malabsorción conlleva a una sobredosificación de la misma aumentando el riesgo de tirotoxicosis y sus efectos deletéreos para la salud, además de que aumentar la dosis también involucra aumento en el número de pastillas al día impactando tanto en la calidad como en la economía del paciente.

En cuanto a la institución, realizar esta prueba nos ayuda a conocer el motivo por el cual el paciente no puede llegar a niveles óptimos de TSH, lo que significa conocer la estadística real en nuestra población así como implementar un plan terapéutico óptimo siempre con miras de beneficio para el paciente. Y por último, pero con el mismo valor, evaluar la forma en que el Servicio de Endocrinología del Hospital General de México realiza la Prueba de absorción a Levotiroxina proporcionará un esquema básico para el abordaje diagnóstico que podrá llevarse a cabo en otras instituciones que compartan las características de nuestra población.





5. HIPOTESIS

LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO REFRACTARIO QUE OBTENGAN UN PORCENTAJE DE ABSORCIÓN MENOR AL 80% DE LEVOTIROXINA ENTRE LA T4T BASAL Y EL PICO DE T4T OBTENIDO YA SEA A LAS 2, 4 O 6 HRS POSTERIORES A LA INGESTA DE UNA CARGA DE LEVOTIROXINA, SE CATALOGAN CON PSEUDOMALABSORCIÓN.

6.OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Exponer la metodología y eficacia de la prueba de absorción de Levotiroxina realizada en el Hospital General de México por el servicio de Endocrinología

6.2. Objetivos específicos

- Describir el método de Prueba de Absorción de Levotiroxina utilizado por el servicio de Endocrinología del Hospital General de México.
- Evaluar la eficacia y seguridad del método para la Prueba de Absorción de Levotiroxina de manera ambulatoria.
- Comparar los resultados obtenidos con nuestro método a diferencia de los otros métodos descritos en la literatura médica.
- Conocer la etiología de Hipotiroidismo Refractario en los pacientes del Hospital General de México.
- Proponer un protocolo base para realizar esta prueba en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.





7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, comparativo y analítico

7.2 Población

De la información obtenida de los anuarios estadísticos del Hospital General de México se tomará la información de los expedientes de los pacientes que tengan diagnóstico de Hipotiroidismo Refractario atendidos en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, de consulta externa y hospitalización que se hayan realizado una Prueba de Absorción de Levotiroxina entre el periodo 2016 a 2021.

7.3 Tamaño de la muestra

Utilizaremos muestreo no probabilístico en la modalidad muestreo de conveniencia, considerándose todos los pacientes que hayan sido ingresados para realización de prueba de absorción a levotiroxina.

7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Expedientes de paciente adultos >18 años
- Diagnóstico de Hipotiroidismo refractario que haya recibido ≥ 1.9 mcg/ kg/día de Levotiroxina sin obtener niveles óptimos de TSH, que acuden al Hospital General de México en el período de 2016 a 2021.
- Que se les haya realizado una Prueba de Absorción de Levotiroxina durante ese mismo periodo.





Criterios de exclusión:

- Expediente de pacientes que no hayan recibido la dosis máxima de 1.9 mcg/kg/día de Levotiroxina.
- Que no se les haya realizado Prueba de Absorción a Levotiroxina.
- Menores de 18 años.

7.5 Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	VALORES
Hipotiroidismo	Enfermedad endocrinológica causada por una alteración en la glándula tiroidea que lleva a una disminución de la producción y/o secreción de Tiroxina (T4) y triiodotironina (T3).	Cualitativa	
Tirotropina (TSH)	Hormona producida por la adenohipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.	Cuantitativa discreta	mcU/ml





<p>Tiroxina Total (T4T)</p>	<p>Hormona con 4 átomos de yodo producida y secretada por la glándula tiroides cuando es estimulada por la TSH. Esta producirá efectos de manera periférica al unirse a sus receptores nucleares en las células blanco. Se mide la concentración total de la hormona a nivel serio, incluyendo la unida a proteínas y la libre.</p>	<p>C u a n t i t a t i v a discreta</p>	<p>mcg/dl</p>
<p>Triyodotironina Total (T3T)</p>	<p>Hormona con 4 átomos de yodo producida y secretada por la glándula tiroides en menor proporción que la T4. La conversión periférica de la T4 a T3 es el principal sustrato para su producción. Esta hormona producirá sus efectos al unirse a los receptores nucleares de sus células blanco. Se mide la concentración total de la hormona a nivel serio, incluyendo la unida a proteínas y la libre.</p>	<p>C u a n t i t a t i v a discreta</p>	<p>ng/ml</p>





Hipotiroidismo Refractario	Hipotiroidismo en donde los Niveles de TSH se encuentran arriba del límite de referencia a pesar de una dosis diaria de Levotiroxina mayor o igual a 1.9 mcg/kg, independientemente si el paciente se mantiene o no con síntomas.	Cuantitativa	≥ 1.9 mcg/kg/día de Levotiroxina.
Levotiroxina (LT4)	Forma sintética de la tiroxina usada como reemplazo hormonal en pacientes con hipotiroidismo.	Cuantitativa discreta	1.6 a 1.8 mcg/kg/día





<p>Prueba de absorción a levotiroxina</p>	<p>Cantidad en porcentaje que fue absorbido por el cuerpo posterior a una dosis de carga de Levotiroxina calculada: $[\text{pico de TT4 mcg/dl} \times 10 / \text{LT4 total administrada}] \times \text{Vd(L)} \times 100$.</p> <p>Donde: Vd(L) es Volumen de distribución con definición: Volumen teórico necesario para que en todos los órganos o compartimentos haya una concentración de un medicamento igual a la que hay en el plasma sanguíneo. Para la Levotiroxina: $0.442 \times \text{IMC}$. Pico de T4T: Es la concentración más alta de T4T obtenida durante la prueba.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Por cada cien %</p>
<p>Carga de Levotiroxina:</p>	<p>Dosis de Levotiroxina que se administra vía oral en una sola exhibición para realizar la prueba de absorción de levotiroxina. La cantidad se administra de acuerdo a la edad e IMC del paciente.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>IMC <40 kg/m2: 1000 mcg, IMC >40 kg/m2: 1500 mcg y si tenía más de 65 años de edad: 600 mcg</p>



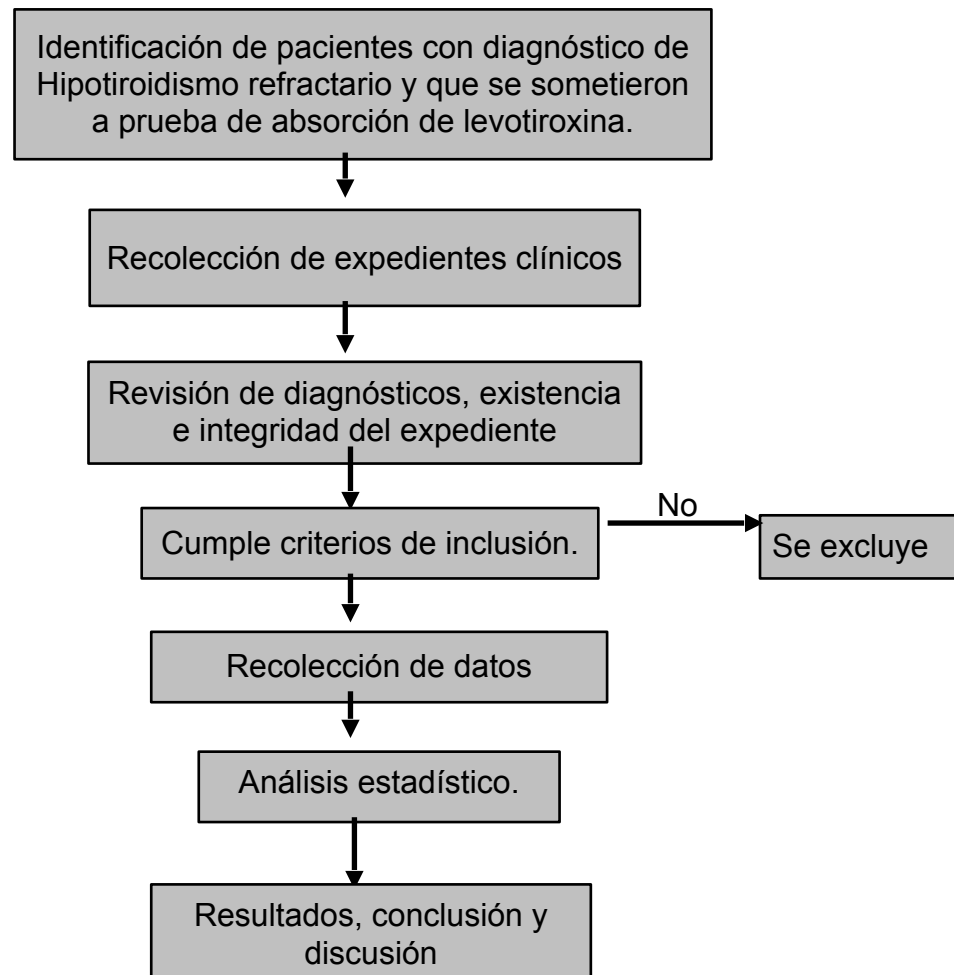


Pseudomalabsorción de Levotiroxina	Porcentaje de absorción mayor al 80% de los pacientes que se someten a una prueba de Absorción de Levotiroxina.	Cuantitativa discreta	≥80%
Malabsorción de levotiroxina	Porcentaje de absorción menor al 60% de los pacientes que se someten a una prueba de Absorción de Levotiroxina.	Cualitativa dicotómica	Positivo o negativo.

7.6 Procedimientos:

Se identificarán de los anuarios estadísticos del hospital general de México y se consultarán los expedientes del archivo clínico de todos aquellos pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Refractario a los que se les realizó la Prueba de Absorción de Levotiroxina en el periodo comprendido del 2016 al 2021, se identificarán cada uno de los datos consignados en la hoja de recolección de datos, con lo cual se creará una base de datos en Excel. Posteriormente se realizará el análisis estadístico de la base de datos obtenida por medio del programa IBM SPSS Statistics 2019.





7. 8 Análisis estadístico

Utilizaremos estadística descriptiva que incluya medidas de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión con medias, desviaciones estándar o medianas con rangos intercuantiles y dependiendo del comportamiento de las distribuciones de frecuencias. La prueba de hipótesis se realizará con χ^2 para variables categóricas y de Mann Whitney para variables numéricas.





Se tomó como estadísticamente significativo todos los valores con $p < 0.05$.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio es de tipo retrospectivo, con uso exclusivo de información contenida en el expediente clínico de cada paciente manteniendo la confidencialidad de los datos, por lo que no se considera necesario la realización de consentimiento informado para este protocolo.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este estudio se considera relevante ya que hasta el momento no contamos con alguno parecido en México y sería el primero de su tipo. Además de ser pionero, también nos abre el panorama en cuanto evaluar la prevalencia de Hipotiroidismo refractario así como su etiología y evaluar el método diagnóstico que practicamos en el servicio de endocrinología del Hospital General de México y el primero en su clase en ser publicado. Se espera que este protocolo sirva de Tesis para obtener el grado de Especialista en Medicina en el Área de Endocrinología del Hospital General de México.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

10.1 Humanos:

1 médico adscrito al servicio de endocrinología

1 residente de 2º año de endocrinología





El investigador principal seleccionará los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Refractario con Prueba de Absorción a Levotiroxina del Hospital General de México, en el período establecido y se les realizará análisis de datos para valorar la inclusión de los pacientes al estudio.

10.2 Materiales:

Unidad hospitalaria de tercer nivel, Servicio de Endocrinología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

1 computadora MacBook Air, con software SPSS v24.

10.3 Financieros:

Propios de la institución.

11. RECURSOS NECESARIOS

Los disponibles en la Unidad Hospitalaria “Hospital General de México Eduardo Liceaga”

12. RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes, todas mujeres, con una edad media de 29.7 (7.1) años, con diagnóstico de hipotiroidismo primario, 50% de etiología postI131, la dosis media de levotiroxina fue de 204 (96.4) mcg por día, con una dosis promedio de 2.98 (1.01) mcg/k/día; 57% con uso de levotiroxina de marca patente, 71% presentaba enfermedad concomitante que requería tratamiento, la TSH basal era de 101.4 (113.9) mUI/ml, T4L 0.67 (0.49) ng/dl.





La dosis de carga fue de 1000 mcg en todos los casos, se documentó un delta de T4T de 8.27(3.33)ng/ml, el porcentaje de absorción fue de 99.4(31.1)%, se documentó malabsorción en 4 (28.8%) de los pacientes. La dosis de Levotiroxina en el seguimiento fue de 167 (65) mcg/día (p 0.000), la TSH fue de 20.3 (40.1) mUI/ml (p 0.005), respecto a las previas a la prueba. Ningún efecto adverso se reportó. El delta de concentración de T4T se observó predominantemente con el pico de absorción máxima a las 4h.

13. DISCUSIÓN

El hipotiroidismo primario es una enfermedad mundial y con gran frecuencia de presentación. El tratamiento con levotiroxina sódica es la base del mismo y la dosis que suelen requerir van desde los 1.6 a 1.8 hasta los 2 a 2.1 mcg/kg de peso corporal, esto varía según la etiología^{4,16}. En nuestro trabajo, se encontró que dentro de los pacientes con hipotiroidismo refractario la etiología principal fue la de hipotiroidismo postablato, asociado al uso de I131, en un 50%. La dosis promedio utilizada en nuestra muestra fue de 2.98 mcg/kg/d con DS de 1.01 mcg, todos cumpliendo con la definición de hipotiroidismo refractario (Dosis de Levotiroxina calculada a >1.8 mcg/k/d).

El sitio principal de absorción de levotiroxina es el intestino delgado, especialmente en el duodeno y el yeyuno^{4,17}. Su absorción se ve afectada por múltiples causas las que pueden ser intrínsecas como enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciosas, etc., como por causas extrínsecas como la interferencia con algunos medicamentos, alimentos o condiciones de ayuno. Las causas posibles se clasifican dentro de “pseudomalabsorción” y de malabsorción real de LT4 gracias al cálculo de porcentaje de absorción el cual se realiza con una prueba dinámica llamada “Prueba de absorción de levotiroxina”.





Hasta el momento, la literatura científica publicada respecto a esa prueba, presenta resultados comparables, obteniendo que la causa principal de hipotiroidismo refractario es por pseudomalabsorción, lo mismo arrojaron nuestros resultados obteniendo un 71.1% los pacientes que se sometieron a la prueba. El punto de corte de absorción que nosotros decidimos utilizar fue del 80%, esto basándonos en la farmacocinética y porcentaje de absorción de Levotiroxina en personas sin problemas de malabsorción¹⁷. En cuanto la presencia de otras enfermedades que requerían tratamiento, en el 71% de nuestros pacientes tampoco hay diferencia respecto a otras publicaciones.

En cuanto el protocolo que nuestra institución realizó fue el siguiente: Ayuno de 8 hrs mínimo previo al día de la prueba. Se canalizó una vía periférica de cada paciente y se mantuvo en observación por 6 hrs. Se tomó muestra sanguínea basal para toma de TSH, T4L y T4T. Se administró 1000 mcg de levotiroxina vía oral a todos nuestros pacientes dentro de los cuales el 57% eran levotiroxina de patente, ya que solicitamos al paciente la misma marca de levotiroxina que usa para realizar la prueba. Se tomó muestra sanguínea para medir T4L y T4T a las 2 y 4 horas posteriores y para medir T4L, T4T y TSH a la hora 6, esto dándonos un total de solo 4 muestras a diferencia de otros autores en donde algunos abarcan hasta 6 muestras. Encontramos que la TSH basal en promedio era de 101.4(113.9) mUI/ml y la T4L fue de 0.67 (0.49) ng/dl. Se documentó un delta de T4T de 8.27(3.33) ng/ml y con el pico de máxima absorción a las 4 horas de la ingesta de carga de LT4. Esto no difiere tampoco respecto a lo publicado, ya que se sabe que la máxima absorción de LT4 dentro de los pacientes con una adecuada absorción es a partir de la hora tres¹⁶. Además, las descripciones de otras instituciones donde se realiza la prueba, también obtuvieron un pico máximo de absorción a la cuarta hora⁴.





El porcentaje de absorción fue de 99.4% (DS 31.1%), lo esperado para paciente sin problemas de absorción. En nuestras pruebas hasta el momento no se ha observado ningún efecto adverso.

Dentro del seguimiento, la dosis de Levotiroxina posterior a la prueba fue de 167 (65) mcg/día (p 0.000) demostrando que si hay una disminución significativa de la dosis total previamente utilizada, los niveles de TSH posteriores fueron de 20.3 (40.1) mUI/ml (p 0.005), respecto a las previas a la prueba, de igual manera demostrando mejoría en cuanto niveles de esta hormona posterior a la prueba, sin embargo aún fuera de rangos normales, por lo que la mayoría se mantuvo en hipotiroidismo refractario.

14. CONCLUSIONES:

La prueba realizada en nuestra institución es adecuada para diferenciar una pseudomalabsorción a una malabsorción real, proponemos el punto de corte de $\geq 80\%$ para pseudomalabsorción ya que concuerda con lo descrito en la literatura en cuanto la farmacocinética del medicamento y lo que observamos en nuestro trabajo, en donde la mayoría tuvo un porcentaje de absorción del 99%.

Obtuvimos una prevalencia mayor de malabsorción que la descrita en la literatura; las etiologías de estos pacientes que se encontraron con mayor frecuencia fueron la toma concomitante de calcio y antecedente de pancreatoyeyunostomía.

Por el tiempo en donde se obtuvo el delta T4T, se concluye se puede disminuir el tiempo y número de muestras a 4 hrs sin afectar el desempeño, optimizando tiempo y recursos de la prueba.





15. REFERENCIAS

1. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
2. 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(12):1734–42.
3. Balla M, Jhingan RM, Rubin DJ. Rapid levothyroxine absorption testing: a case series of nonadherent patients. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;Oct;13(4):e31051.
4. Jeffrey R-, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American association of clinical endocrinologist and the American Thyroid association. *Endocrine Practice*. 2012;18:988 – 1019
5. Khaled A, Sulaiman A, C SK, M JH. Thyroxine Absorption Test. *Biomed J Sci &Tech Res*. 2018;3(2),
6. Rdzak GM, Whitman LM, Inzucchi SE. Levothyroxine pseudo-malabsorption: testing and treatment in the outpatient setting. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(7):217–22
7. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1289–301.
8. Werner and Ingbar. *The Thyroid*. 11th ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2021 Cap 46 p: 611-624
9. Zhang YX, Shen CH, Lai QL, Fang GL, Ming WJ, Lu RY, Ding MP. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure*. 2016 Feb;35:72-9.





10. Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA*. 1991;266(15):2118–20.
11. Ghosh S, Pramanik S, Biswas K, Bhattacharjee K, Sarkar R, Chowdhury S, Mukhopadhyay P: Levothyroxine Absorption Test to Differentiate Pseudomalabsorption from True Malabsorption. *Eur Thyroid J* 2020;9:19-24.
12. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):781–92.
13. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. Williams. *Tratado de Endocrinología*. 11th ed. Elsevier; 2009.
14. Damle N, Bal C, Soundararajan R, Kumar P, Durgapal P. A curious case of refractory hypothyroidism due to selective malabsorption of oral thyroxine. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 May;16(3):466–8.
15. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 1995 Aug;5(4):249–53.
16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014 Dec; 24):1670-751.
17. Hays MT, Nielsen KR. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid*. 1991;1(3):241–8.
18. Benvenga, S. When thyroid hormone replacement is ineffective?. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2013. 20(5), 467–477.





16. ANEXOS

16.1 HOJA DE RECOLECCION DE DE DATOS

1. Datos del paciente:

1.1 Número:

1.2 Nombre:

1.3 ECU:

1.4 Fecha de nacimiento:

1.5 Edad:

1.6 Sexo:

1.7 Peso: (kg)

1.8 Talla: (cm)

1.9 IMC: (kg/m²)

2. Datos sobre Hipotiroidismo:

2.1 Causa de Hipotiroidismo:

2.2 Fecha de diagnóstico:

2.3 Dosis de Levotiroxina:

2.4 Posología:

2.5 Levotiroxina mcg/kg/día:

2.6 Marc

TSH mUI/ ml basal	T4L ng/dl basal	T4T ug/dl basal	T4L ng/dl hora 2	T4T ug/dl hora 2	T4L ng/dl hora 4
T4L ng/dl hora 6	T4T ug/dl hora 6	TSH mUI/ ml Hora 6	Delta T4		

a de levotiroxina:

3. Otras enfermedades:

3.1 Si sí, ¿Cuáles?:

3.2 Otros medicamentos:

4. Prueba de absorción a Levotiroxina:

Fecha de prueba:

Dosis de carga de Levotiroxina:

5. Resultados:

$\% \text{ absorción} = [\text{aumento de TT4 mcg/dl} \times 10 / \text{LT4 mcg total administrada}] \times \text{Vd(L)} \times 100$

$\text{Volumen de distribución (Vd)} = 0.442 \times \text{IMC}$

$\text{Incremento de TT4} = \text{Pico de TT4} - \text{TT4 basal}$

