



Enfrentamiento del paciente con hipotiroidismo primario de difícil manejo en Atención Primaria de Salud

Autor: Dra. Marta Catherine Rodríguez Meza. Residente Medicina Familiar mención Adulto UCM.

Revisor: Dra. Javiera Sateler Quijano. Docente Subdepartamento Medicina Familiar UCM

Resumen

El hipotiroidismo es una patología de manejo habitual en atención primaria de salud (APS) que, en la mayoría de los pacientes, logra un adecuado control bioquímico con levotiroxina (LT4) oral en dosis estándar. Sin embargo, en la práctica clínica es común enfrentar pacientes que persisten con valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) pese al uso de dosis elevadas del fármaco. En estos casos, el mal control suele estar relacionado con causas potencialmente corregibles, principalmente problemas de adherencia, interferencias farmacológicas o trastornos gastrointestinales que afectan la absorción de la LT4. El presente artículo propone un enfoque clínico, sistemático y escalonado para el enfrentamiento del paciente con hipotiroidismo primario que no alcanza metas terapéuticas pese a dosis altas de LT4, destacando el rol resolutivo de los médicos de APS.

Introducción

El hipotiroidismo es una entidad clínico-metabólica producida por una deficiencia en la síntesis y/o acción de las hormonas tiroideas. En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud 2016–2017, su prevalencia alcanza un 2,2% de la población general, siendo mayor en mujeres (2,6% versus 1,8% en hombres), en adultos mayores (5,2%) y en población rural (4,4% frente a 2,0% en zonas urbanas) ⁽¹⁾. Aproximadamente el 95% de los casos corresponde a hipotiroidismo primario, caracterizado por elevación de la TSH y disminución de la tiroxina libre (T4L), siendo la tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto su causa más frecuente ⁽²⁾.

En la mayoría de los pacientes, el control bioquímico se logra con LT4 en dosis cercanas a 1,6 µg/kg/día; sin embargo, no es infrecuente encontrar TSH persistentemente elevada pese al uso de dosis mayores. En estos casos, el mal control suele relacionarse con causas potencialmente corregibles, lo que hace necesario un enfoque sistemático y escalonado para su adecuado enfrentamiento clínico ⁽³⁾.

Desarrollo

Se considera hipotiroidismo refractario la persistencia de niveles elevados de TSH y/o manifestaciones clínicas, pese al tratamiento con LT4 oral en dosis mayores a 2–2,5 µg/kg/día, mantenidas por al menos 6 semanas, considerando que la mayoría de los pacientes logra un adecuado control con dosis cercanas a 1,6 µg/kg/día ⁽³⁾. Este escenario obliga a diferenciar entre un hipotiroidismo refractario verdadero de una pseudo refractariedad, siendo esta última situación mucho más frecuente. Frente a un paciente que no alcanza metas terapéuticas pese al uso de dosis elevadas de LT4, resulta fundamental adoptar un enfoque sistemático y escalonado orientado a identificar causas potencialmente corregibles antes de incrementar la dosis o realizar derivaciones precoces. A continuación, se describen los pasos recomendados para su enfrentamiento clínico en APS.

Paso 1 → Verificar adherencia

El incumplimiento terapéutico constituye la causa más frecuente de hipotiroidismo aparentemente refractario. Se ha estimado que la falta de adherencia en pacientes con TSH persistentemente elevada puede fluctuar entre 22% y 82% ⁽³⁾. La evaluación debe ir más allá del autorreporte, explorando olvidos, tomas irregulares o suspensión intermitente del tratamiento. Antes de aumentar la dosis de LT4, es indispensable reforzar la educación del paciente respecto a los beneficios del tratamiento y los riesgos del mal cumplimiento, ya que incrementar la dosis sin corregir la adherencia puede conducir a sobretratamiento.

Paso 2 → Verificar correcta toma del medicamento

La absorción de la LT4 ocurre principalmente en el intestino delgado y se ve significativamente influida por el



momento de administración. Se debe entregar instrucciones claras al paciente: la LT4 debe ingerirse con el estómago vacío, con agua, al menos una hora antes del desayuno.

Bach-Huynh et al. evidenciaron en su estudio que la administración en ayunas se asocia a valores más bajos y estables de TSH, mientras que la toma junto al desayuno se relaciona con peor control bioquímico y mayor variabilidad. La administración nocturna puede ser una alternativa válida cuando la toma en ayunas no es factible, aunque no es equivalente al esquema estándar ⁽⁴⁾.

Paso 3 → Verificar estabilidad de la preparación de levotiroxina

Existen diferencias en estabilidad, potencia y bioequivalencia entre distintas preparaciones de LT4. Las principales sociedades endocrinológicas han advertido que el cambio de marca o formulación, muchas veces sin conocimiento del médico tratante, puede generar variaciones clínicamente relevantes de la TSH ⁽³⁾. Por ello, se debe confirmar activamente que no haya existido cambio de la marca del medicamento durante el seguimiento.

Paso 4 → Revisión de fármacos concomitantes

El control tiroideo puede verse alterado por la administración concomitante de determinados fármacos, suplementos y/o vitaminas. Algunos de ellos interfieren con la absorción intestinal de la LT4, tales como los inhibidores de la bomba de protones, el sulfato ferroso, el carbonato de calcio, el hidróxido de aluminio y el sucralfato. Otros fármacos pueden aumentar el metabolismo hepático de la LT4, entre los que se incluyen rifampicina, carbamazepina, sertralina, estrógenos, fenitoína y lovastatina ⁽³⁾. Por este motivo, la revisión de la polifarmacia constituye un paso esencial que debe realizarse de forma independiente a la evaluación de la correcta administración del fármaco.

Paso 5 → Evaluación de patologías gastrointestinales y pseudomalabsorción

Diversas patologías gastrointestinales pueden interferir con la absorción de LT4 y generar pseudo-malabsorción (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis crónica, intolerancia a la lactosa, gastroparesia o cirugía bariátrica) ⁽³⁾. En nuestro medio, la infección por *Helicobacter pylori* es especialmente relevante por su alta prevalencia, por lo que su búsqueda activa y erradicación deben considerarse en pacientes con hipotiroidismo de difícil manejo. En un estudio prospectivo antes-después, Bugdaci et al. observaron que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con hipotiroidismo primario con dosis elevadas de LT4 se asoció a una disminución significativa de la TSH, desde $30,5 \pm 28,8$ mUI/L previo a la erradicación a $4,2 \pm 10,6$ mUI/L posterior, sin cambios en la dosis ni el horario de la administración del fármaco, apoyando su rol como causa potencial y reversible de pseudo refractariedad secundaria a pseudo-malabsorción ⁽⁵⁾.

Paso 6 → Estrategias adyuvantes en pacientes seleccionados: vitamina C

En pacientes con hipotiroidismo de difícil manejo pese a una evaluación exhaustiva, la coadministración de 1000 mg de vitamina C ha sido evaluada como estrategia adyuvante para mejorar la absorción de levotiroxina. En un estudio pre-post, Antúnez y Licht observaron que su coadministración se asoció a una disminución significativa de la TSH, desde $9,01 \pm 5,51$ mUI/L a $2,27 \pm 1,61$ mUI/L, sin cambios en la dosis ni en el horario del fármaco. Aunque el diseño del estudio no permite establecer causalidad, estos resultados respaldan su uso como opción adyuvante en pacientes seleccionados, bajo seguimiento clínico estrecho ⁽⁶⁾.

Conclusión

El hipotiroidismo primario de difícil manejo corresponde, en la mayoría de los casos, a una pseudo refractariedad secundaria a causas potencialmente corregibles. Antes de aumentar la dosis de LT4, es fundamental realizar una evaluación sistemática que incluya la verificación de la adherencia, la correcta administración del fármaco, la estabilidad de la preparación utilizada, la revisión de fármacos concomitantes y la pesquisa de comorbilidades, especialmente gastrointestinales. El hipotiroidismo verdaderamente refractario es infrecuente y debe diagnosticarse solo tras descartar estas causas. Un enfoque estructurado desde atención primaria permite evitar el sobretratamiento, optimizar recursos y mejorar el control clínico y bioquímico de los pacientes.

Bibliografía



1. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016–2017. Santiago: MINSAL; 2017. Disponible en: <https://www.minsal.cl/encuesta-nacional-de-salud-2015-2016/>
2. Chaker L, Papaleontiou M. Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2025;334(19):1750–1760. doi:10.1001/jama.2025.13559.
3. Pantoja-Rosero ME, Lara-Viáfara MF, Builes-Barrera CA. Hipotiroidismo refractario al tratamiento: revisión de causas, diagnóstico y manejo. *Int J Environ Health*. 2022;5(2):e9905. doi:10.18041/2665-427X/ijeph.2.9905
4. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3905–12. doi:10.1210/jc.2009-0860
5. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Albayrak B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom normal thyrotropin levels could not be achieved despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*. 2011;16(2):124–30. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00830.x
6. Antúnez PB, Licht SD. Vitamin C improves the apparent absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2011;48(1):16–24.