

Artículo especial

Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina

Primary hypothyroidism: Considerations for a rational use of levothyroxine therapy

Jaume Arroyo Bros, Pilar Gil Lluís, Gemma Llauradó Cabot y Assumpta Caixàs Pedragós *

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sabadell, Sabadell, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2009

Aceptado el 26 de mayo de 2009

On-line el 30 de julio de 2009

El hipotiroidismo primario es el déficit hormonal más frecuente en la práctica clínica, que afecta a un 4 a un 6% de la población¹. Es más prevalente en el sexo femenino y aumenta con la edad. Diferentes situaciones pueden favorecer su aparición: puerperio, antecedentes familiares de enfermedad autoinmunitaria, antecedentes de cirugía tiroidea o de cuello y el tratamiento con radioyodo, radioterapia cervical o la ingesta de determinados fármacos (yodo, amiodarona, carbonato de litio, interferón- α , interleucina-2, denileukin diftitox, etc.). También son pacientes de riesgo los portadores de otras enfermedades autoinmunitarias endocrinas (diabetes, insuficiencia suprarrenal crónica e insuficiencia ovárica), o no endocrinas (anemia perniciosa, celiaquía, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y vitílico)¹⁻³, así como aquéllos con hipertensión pulmonar primaria⁴ o determinadas enfermedades genéticas como los síndromes de Turner, de Down o de Prader-Willi^{1,2,5}.

Como consecuencia del déficit primario de la función tiroidea, la concentración plasmática de la tiroxina libre (T₄l) se encuentra disminuida en mayor o menor grado, mientras que la concentración de la TSH (*thyroid-stimulating hormone 'tirotropina'*) está elevada. Así, los valores elevados de la TSH identifican a personas con hipotiroidismo primario (clínico o subclínico), con independencia de la gravedad y de la etiología de la enfermedad¹. Con la T₄l disminuida y la TSH normal o baja conviene pensar en un hipotiroidismo central^{1,6,7} o en la interferencia de fármacos que alteren los resultados hormonales, aún en ausencia de enfermedad tiroidea^{1,8}. Los expertos² consideran buena praxis confirmar el diagnóstico con una segunda determinación de la función tiroidea.

Aunque el tratamiento clínico del hipotiroidismo es relativamente sencillo y puede ser perfectamente asumido por la asistencia primaria, en la práctica diaria se presenta una serie de factores que pueden originar errores en la dosificación de la levotiroxina, deteriorar el control y complicar el seguimiento de los pacientes con visitas y análisis más frecuentes⁹. En general, los principales factores de confusión en el seguimiento clínico del hipotiroidismo están relacionados con una adherencia insuficiente al tratamiento, interferencias farmacológicas y dietéticas y variaciones en el peso, así como con la presencia de situaciones clínicas (diagnosticadas o no) que ocasionan cambios en las necesidades de levotiroxina. En el nivel asistencial especializado, estos factores son con frecuencia motivo de debate y reflexión entre los profesionales más expertos y los médicos en formación. Según las anteriores consideraciones, ha parecido interesante revisar la bibliografía disponible al respecto para actualizar, agrupar y divulgar unos conocimientos que los autores de este estudio creen de utilidad clínica para el tratamiento terapéutico óptimo del hipotiroidismo.

Levotiroxina: farmacodinámica y farmacocinética

La T₄l sintética es el paradigma del tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo. Sus efectos son idénticos a los de la hormona natural. La absorción de la levotiroxina es buena, aunque variable. Se absorbe entre un 60 y un 80% en el intestino delgado proximal y esta absorción no varía en relación con la función tiroidea⁶. La situación de ayuno favorece su absorción y desde este punto de vista se aconseja tomar el tratamiento unos 30 a unos 60 min antes del desayuno⁷. La necesidad de un medio gástrico ácido para una absorción efectiva de la levotiroxina es motivo de debate^{8,10-15}. La absorción máxima se presenta entre 1 a 4 h y el tiempo medio de eliminación suele ser de 6 a 7 días. Circula unida a una proteína transportadora específica (TBG [*thyroxine-binding globulin 'tiro-*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acaixas@tauli.cat (A. Caixàs Pedragós).

globulina']), pero también se une a prealbúmina y albúmina. Su metabolismo es hepático y renal y desarrolla sus efectos en el receptor de triyodotironina (T3)⁷.

Dosis de la levotiroxina y cambios en las necesidades del tratamiento sustitutivo

El objetivo del tratamiento del hipotiroidismo es el tratamiento sustitutivo con la dosis necesaria de levotiroxina que permita mejorar la clínica de hipofunción tiroidea, recuperar las concentraciones fisiológicas de la T₄ y mantener las concentraciones de la TSH en la mitad inferior de los valores del intervalo normal^{1,2,7}. La dosis óptima en los adultos puede oscilar entre 1,6 y 1,8 µg/kg/día. Esta dosis suele ser más baja en los ancianos (0,5 µg/kg/día)^{1,7} y más alta en los niños. En general, la dosis de un varón de peso normal suele variar entre 100 y 150 µg/día, mientras que la de una mujer en la misma situación suele ser algo menor (entre 75 y 100 µg/día)^{1,7}, aunque puede oscilar entre 50 y 200 µg/día¹⁵. Esta dosis puede depender de la etiología del hipotiroidismo y parece relacionada con el remanente del tejido tiroideo funcional⁷. A pesar de que la levotiroxina tiene una vida media larga y que la omisión de alguna toma no comporta ningún riesgo¹⁴, en aquellas situaciones (cirugía y enfermos críticos) en que no se pueda garantizar el aporte oral de la T₄ durante un período mayor de 5 a 7 días debe administrarse tiroxina endovenosa (del 70 al 80% de la dosis oral habitual)⁷. El algoritmo para iniciar el tratamiento sustitutivo se esquematiza en la figura 1. En este sentido, para iniciar el tratamiento oral hay 2 posibilidades (tabla 1). Una posibilidad es iniciar el tratamiento con una dosis plena de levotiroxina de 1,6 µg/kg/día (de 100 a 125 µg/día para un adulto de unos 70 kg de peso). Esta posibilidad suele ser la más utilizada al iniciar el tratamiento sustitutivo de una tiroidectomía total, siempre que no haya enfermedad cardíaca grave de base. La otra posibilidad es iniciar el tratamiento con 25 a 50 µg/día y ajustar la dosis cada 6 a 8 semanas, según la magnitud del hipotiroidismo. Esta opción es la de elección en los pacientes de edad >60 a 65 años o con enfermedad cardiovascular^{2,6}, aunque en los pacientes

geriátricos con cardiopatía isquémica también se contempla la posibilidad de iniciar el tratamiento con una dosis más baja (12,5 µg)². Para determinados autores¹, la segunda opción es innecesaria en los adultos sanos, ya que retrasa la recuperación clínica y precisa más análisis y visitas. Para otros^{7,16}, aunque la normalización de la función tiroidea se consigue antes con una dosis plena, la clínica y la calidad de vida mejoran de forma similar en ambas opciones terapéuticas. Desde este punto de vista, conviene recordar que algunas de las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo pueden persistir meses después de normalizada la función tiroidea y algunos pacientes pueden insistir en este aspecto². Una situación especial puede ser la aparición de un claro empeoramiento clínico al iniciar el tratamiento sustitutivo (a pesar de mantener la TSH en la mitad inferior del intervalo normal). En estos casos conviene descartar la asociación con una enfermedad de Addison también autoinmunitaria^{2,17}. Considerada esta excepcionalidad, en general, si el paciente presenta clínica indicativa de hipotiroidismo a pesar de mantener la función tiroidea bien regulada, algunos autores² indican aumentar la dosis del tratamiento sustitutivo en 12,5 a 25 µg (cada día o días alternos) o bien administrar levotiroxina por la noche, ya que para algunos investigadores la toma nocturna aumenta su absorción¹⁸. Otros¹⁴

Tabla 1

Tratamiento sustitutivo con levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo primario del adulto

- Pacientes de edad <65 años
 - opción 1: dosis plena de levotiroxina (1,6 µg/kg/día*) y ajustar la dosis en la siguiente visita
 - opción 2: iniciar con 50 µg/día y ajustar la dosis (25 µg) cada 2 a 3 meses, hasta que se normalice la TSH.
- Pacientes de edad ≥65 años o enfermedad cardiovascular: iniciar con 12,5 o con 25 µg/día y ajustar la dosis (12,5-25 µg) cada 2 meses, hasta que se normalice la TSH.

TSH: tirotropina.

* En los pacientes con obesidad importante hay que calcular la dosis inicial de la levotiroxina en función del peso ideal teórico.

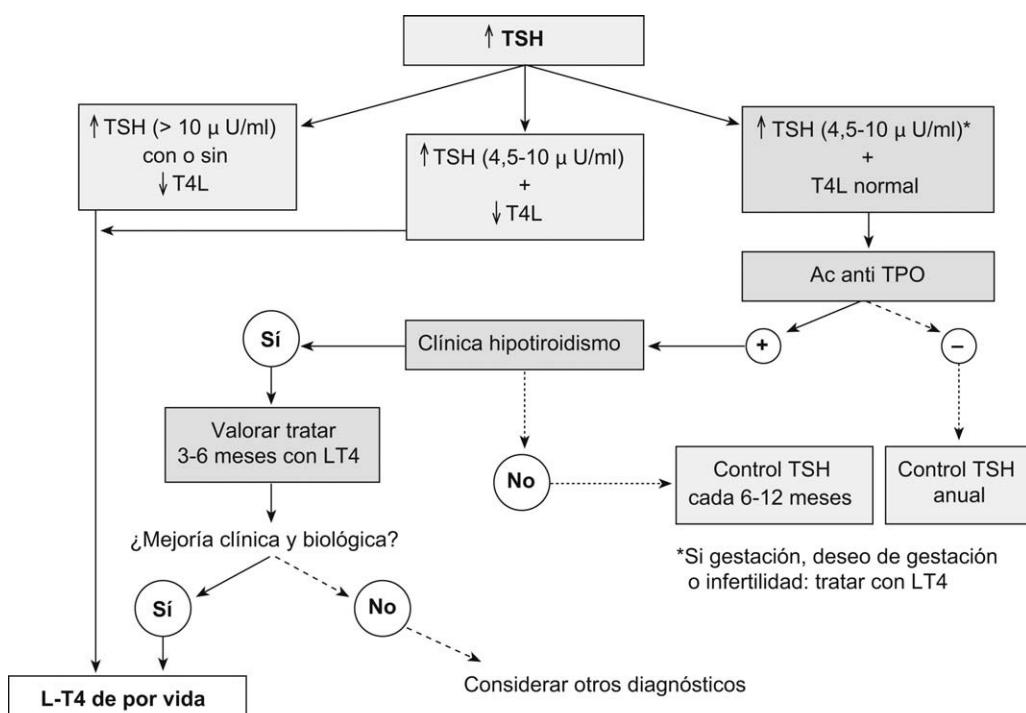


Figura 1.

proponen cambiar 50 µg de levotiroxina por 12,5 µg de liotironina (T3), sobre la base de que algunas puntuaciones psicométricas mejoran significativamente con esta pauta. De momento, las pruebas disponibles no apoyan la utilización generalizada de esta propuesta de tratamiento combinado en las personas con hipotiroidismo^{2,7,9}. En estos casos conviene informar al paciente que el cambio puede ser transitorio y reversible, en función de la respuesta terapéutica, además de explicar los síntomas guía de un exceso de dosis. Desde este mismo punto de vista, si en los pacientes de edad >60 años la concentración de la TSH es baja, es aconsejable reducir la dosis de la levotiroxina en 25 µg (diarios o en días alternos), ya que en esta situación aumenta el riesgo de osteoporosis y de fibrilación auricular^{2,19,20}. La dosis final parece estar relacionada con el peso corporal (masa magra) y con la concentración inicial de la TSH.

Tabla 2
Factores que aumentan las necesidades de la tiroxina libre (levotiroxina)

- 1) Mal cumplimiento terapéutico (facticia o seudomalabsorción)
- 2) Determinados fármacos
 - A) Fármacos que disminuyen la absorción de levotiroxina
 - Sulfato ferroso
 - Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y lanzoprazol)
 - Carbonato de calcio
 - Antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio
 - Sucralfato
 - Colesterinamina y colesterolipol
 - Resinas de intercambio iónico
 - Sevelamer
 - Orlistat
 - Raloxifeno
 - Tamoxifeno (?)
 - Laxantes con hidróxido de magnesio
 - Cromo
 - Ciprofloxacino
 - B) Fármacos que aumentan la actividad del citocromo P450 3A4 (aumento del metabolismo de la tiroxina)
 - Rifampicina
 - Carbamacepina
 - Fenobarbital
 - Sertralina
 - Sinvastatina
 - Lovastatina
 - Imatinib
 - Bexarotene
 - Cloroquina
 - Proguanil
 - C) Fármacos que aumentan la TBG
 - Estrógenos
 - Tamoxifeno
 - Raloxifeno
 - Heroína
 - Metadona
 - Fluoruracil
 - Mitotane
 - Clofibrato
 - D) Fármacos que interfieren la producción y la liberación de la tiroxina
 - Yodo y preparados yodados
 - Tionamidas
 - Amiodarona
 - Carbonato de litio
 - Perclorato
 - Aminoglutetimida
 - Talidomida
 - Interferón-α
 - Interleucina-2
 - Denileukin diftitox
 - Sunitinib (¿tiroïditis «destructiva»?)
 - Stavudina

3) Interacción con alimentos que originan la malabsorción de la levotiroxina

- Soja y derivados
- Dietas muy ricas en fibra vegetal
- Café
- Ingesta rica en grasas
- Nueces
- Ciruelas

4) Enfermedades asociadas

- Celiaquía
- Gastritis atrófica
- Gastritis asociada a *Helicobacter pylori*
- Anticuerpos anticélula parietal gástrica (positiva)
- Cirugía gastrointestinal (bypass yeyunoileal y yeyunostomía)
- Síndrome de intestino corto
- Insuficiencia pancreática
- Enteropatía diabética
- Intolerancia a la lactosa
- Infección por *Giardia lamblia*
- Enfermedades hepáticas (cirrosis y enfermedad obstructiva)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Déficit de selenio

5) Otras causas: dosis inadecuada, error de dispensación, aumento de peso, gestación, enfermedades sistémicas

TBG: thyroxine-binding globulin 'tiroglobulina'.

Seguimiento clínico

Después de iniciado el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo primario, es necesario controlar la función tiroidea a los 2 o 3 meses². Para esto, la piedra angular es la determinación de la TSH sola antes de la toma diaria de la levotiroxina¹⁴, aunque en situaciones especiales pueden realizarse extracciones no basales con una fiabilidad aceptable. Monitorizar el seguimiento del tratamiento sustitutivo sólo con la TSH suele ser suficiente en casi todos los pacientes, con la clara excepción de los casos de hipotiroidismo central. En esta situación concreta la concentración de la TSH habitualmente será baja y el objetivo terapéutico será mantener la levotiroxina en la mitad superior del intervalo normal^{1,6}. En el hipotiroidismo primario, si la concentración de la TSH sigue alta, es recomendable mantener controles periódicos cada 2 a 3 meses. En los pacientes jóvenes de bajo riesgo, se puede ajustar la dosis de la levotiroxina mediante la incrementación de 25 a 50 µg cada 4 semanas, pero en los ancianos y en los pacientes de riesgo elevado conviene ser más cautos y aumentar 12,5 a 25 µg cada 4 a 6 semanas. Una vez identificada la dosis necesaria y estabilizada la concentración de la TSH, los controles pueden realizarse anualmente. Conviene tener presente que después de la toma de una dosis de levotiroxina la concentración sérica de la T₄ aumenta más deprisa en comparación con el descenso de la TSH⁷. La situación de eutiroïdismo suele alcanzarse a los 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento¹⁵. En ocasiones, puede encontrarse con la aparente incongruencia de que la TSH esté elevada y la T₄ se sitúe en el límite alto de la normalidad o algo por encima. En este caso, lo más probable es que se trate de un paciente poco cumplidor que intenta enmendar su mala adherencia al tratamiento con un exceso de dosis los días previos al análisis^{1,6,21}. Aunque en general el ajuste de dosis es sencillo, la efectividad terapéutica no es siempre la deseada y, en la práctica, un 20% de los pacientes están infratratados y otro 20% recibe una dosis excesiva⁶.

Malabsorción y seudomalabsorción

Diferentes situaciones y factores pueden alterar las necesidades del tratamiento sustitutivo y condicionar un ajuste de dosis (tabla 2). Desde este punto de vista, conviene diferenciar 2 conceptos distintos: malabsorción y seudomalabsorción. De manera simple y concisa se conoce como malabsorción a la alteración de la absorción de nutrientes. No obstante, de manera más amplia,

parece aceptado que se trata de un defecto de la mucosa intestinal que origina una alteración de la absorción y transporte de nutrientes y otras sustancias desde el tubo digestivo hasta la circulación general, debida a causas congénitas (defectos en el sistema de transporte de membrana del intestino delgado) o, principalmente, a defectos adquiridos en la superficie epitelial de absorción, ya sea por enfermedades intestinales inflamatorias o por la administración de determinados fármacos^{22,23}. Así, la malabsorción de la levotiroxina se puede definir como una disminución de la absorción de la hormona tiroidea sintética relacionada con interacciones farmacológicas, o alimentarias, u otras enfermedades asociadas. Por otra parte, se habla de seudomalabsorción si hay una mala adherencia al tratamiento (no siempre reconocida por los pacientes), aunque Ain et al la definen como «mal cumplimiento terapéutico con intención de engañar»²⁴. Esta situación puede obligar al terapeuta a incrementar la dosis de tratamiento sustitutivo de manera no habitual hasta 200 a 400 µg/día. Para algunos autores^{1,6} debe sospecharse seudomalabsorción cuando hay un control insuficiente de la función tiroidea con levotiroxina en la mitad superior de los valores normales y una TSH superior al doble del límite máximo de la normalidad, a pesar de las dosis anormalmente altas de levotiroxina. En la bibliografía se han publicado distintas pruebas diagnósticas y opciones de tratamiento para la seudomalabsorción²⁵. La opción más habitual² es la de administrar una vez por semana la dosis semanal total de levotiroxina (ejemplo: 700 µg a la semana si la dosis diaria es de 100 µg). Esta opción no debería utilizarse en los pacientes con enfermedad coronaria⁷.

Si la adherencia al tratamiento es buena y la concentración de la TSH supera el límite normal, sin otras interacciones o situaciones clínicas que lo justifiquen, conviene considerar la posibilidad de una disminución de la actividad biológica del preparado comercial utilizado y verificarlo con un cambio de envase o de marca⁶. También se sabe que algunos pacientes, en apariencia resistentes al tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, absorben bien los preparados comerciales de la levotiroxina si se pulverizan las respectivas tabletas antes de ingerirlas⁷. Otras posibilidades para tener en cuenta pueden ser el error en la dosis al extender la receta (por ejemplo: 50 µg en lugar de 150 µg), el error de dispensación en la oficina de farmacia o bien un cambio de marca, pues aunque se mantenga la misma dosis la bioequivalencia puede ser distinta⁹.

La seudomalabsorción suele deberse a la coexistencia de enfermedad psiquiátrica de base, principalmente un síndrome depresivo^{24,25}, agravado o manifestado por el mal control de la función tiroidea, que a la vez incrementa la mala adherencia al tratamiento. Según los expertos²⁵, confrontar al paciente con las razonables dudas del clínico respecto a la mala adherencia al tratamiento no mejora la actitud del paciente ni los resultados terapéuticos y agrava la seudomalabsorción. En consecuencia, los pacientes con alteraciones facticias o con estígmata de síndrome de Munchhausen precisan un abordaje muy meticuloso y conservador. Cuando sea posible, una estrategia terapéutica en colaboración con expertos en psicología y psiquiatría puede ser de una gran ayuda, pero no siempre suficiente.

Malabsorción de la levotiroxina relacionada con interacciones farmacológicas

Algunos fármacos influyen en el transporte sanguíneo de las hormonas tiroideas al aumentar o al disminuir las concentraciones de la TBG (modifican la tiroxina total [T4], pero no modifican las concentraciones de la T₄ y de la T₃ libre [T₃l] ni las de la TSH). Otros interfiern el metabolismo de estas hormonas de la misma manera que determinados medicamentos inhiben la absorción de la levotiroxina cuando se toman conjuntamente⁸. En la tabla 2 se resumen las distintas posibilidades.

Fármacos que reducen la absorción intestinal de la tiroxina libre

Sulfato ferroso. Estudios in vitro²⁶ indican que la administración conjunta de sulfato ferroso y levotiroxina forman un compuesto insoluble tiro-férreo que reduce la absorción de la hormona. Este hecho parece especialmente relevante en el tratamiento con levotiroxina en aquellas personas más susceptibles a presentar ferropenia (mujeres en edad fértil, gestantes y ancianos) y que deberían recibir información específica para evitar dicha interacción medicamentosa²⁶⁻²⁸. Conviene recordar que algunos polivitamínicos contienen también sales férricas.

Carbonato de calcio. También hay pruebas de que el carbonato de calcio reduce la absorción de la levotiroxina sintética^{8,27}. In vitro y en un medio ácido, la levotiroxina adsorbe el carbonato de calcio y se reduce la biodisponibilidad de la hormona^{12,17}. Hay pruebas de que el tratamiento crónico con levotiroxina aumenta el riesgo de osteoporosis²⁹, especialmente a partir de los 60 años². El tratamiento habitual de la osteoporosis incluye las sales de calcio y, en consecuencia, conviene informar a la población hipotiroidea sobre los posibles efectos del carbonato cálcico en la eficacia terapéutica de la levotiroxina.

Resinas. Las resinas utilizadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia (principalmente colestiramina, pero también colestipol) se ligan a las hormonas tiroideas y disminuyen su absorción⁸. Así mismo, se han descrito casos de inhibición de la absorción intestinal de la levotiroxina con resinas de intercambio iónico para el tratamiento de la hipertotassemia³⁰ y con un quelante del fósforo como sevelamer³¹.

Sucralfato. En este caso las pruebas son menos claras. Estudios in vitro³² demuestran la unión de sucralfato con levotiroxina, pero los estudios in vivo¹³ son discrepantes. No obstante, distintos autores^{1,6,9,15,25} incluyen este principio activo en las listas de fármacos inhibidores de la absorción de la levotiroxina.

Hidróxidos de aluminio y de magnesio. Diferentes estudios³³⁻³⁵ con antiácidos que contienen hidróxido de aluminio demuestran que este principio activo inhibe la absorción de la levotiroxina. Los estudios in vitro^{34,35} concluyen que la razón fundamental de este hecho es la adsorción de la levotiroxina al hidróxido de aluminio. El hidróxido de magnesio también puede disminuir la absorción de la levotiroxina, aunque el mecanismo in vitro no se ha podido demostrar³⁵.

Inhibidores de la bomba de protones. Se ha demostrado un aumento de las necesidades de la levotiroxina en los pacientes con bocio multinodular bajo tratamiento frenador con levotiroxina y tratados con 40 mg/día de omeprazol por reflujo gastroesofágico. Las necesidades de la levotiroxina no se modifican durante los 6 primeros meses de tratamiento con omeprazol¹⁰, pero sí posteriormente. En otro estudio realizado con lansoprazol³⁶, en los pacientes con hipotiroidismo bien controlado se evidencia un aumento significativo en las concentraciones de la TSH a los 2 meses de iniciado el tratamiento con este inhibidor de la bomba de protones. Otras investigaciones no evidencian cambios en la absorción de la levotiroxina después de una semana de tratamiento con esomeprazol³⁷ o pantoprazol³⁸. Por otra parte, el efecto supresor de estos fármacos sobre la secreción gástrica, así como el aumento de las necesidades del tratamiento sustitutivo en enfermedades asociadas con hipoclorhidria, indica la necesidad de un medio ácido para una absorción efectiva de levotiroxina⁸, pero, como ya se comentará, no hay unanimidad al respecto. En esta misma línea, otros fármacos que pueden reducir el medio ácido gástrico también pueden interferir la absorción de la levotiroxina^{8,10}, aunque hay poca información respecto a los antagonistas de los receptores H₂. Parece ser que la ranitidina no aumenta la concentración de la TSH³⁹ y que la famotidina no induce malabsorción de la levotiroxina³⁷.

Orlistat. Se trata de un potente inhibidor de la lipasa pancreática que se utiliza en el tratamiento de la obesidad y que puede originar malabsorción de la levotiroxina. Se cree que la unión de el orlistat con la hormona origina la malabsorción de la levotiroxina^{40,41}. Es bien conocido que, en la práctica, la obesidad y el hipotiroidismo pueden coincidir y, en consecuencia, conviene prevenir la toma conjunta de ambos fármacos.

Raloxifeno. Se trata de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos utilizado en la osteoporosis posmenopáusica. En este caso, el mecanismo que origina la disminución de la absorción de la levotiroxina todavía se desconoce. Se han descrito casos^{42,43} de pacientes bien controladas con dosis estables de levotiroxina que precisaron incrementar su dosis habitual mediante la coincidencia de la ingesta simultánea de raloxifeno; al separar las tomas de ambos fármacos la dosis de levotiroxina disminuyó hasta los valores habituales. Estos datos indican una malabsorción de la levotiroxina cuando ésta se administra junto al raloxifeno. Sin embargo, conviene tener presente que también se han comunicado aumentos significativos, pero mínimos, de la TBG en relación con el tratamiento con el raloxifeno, aunque algunas pruebas existentes^{44,45} indican que es poco probable que altere a largo plazo la función tiroidea a través de este mecanismo de acción. Para otros autores⁸ puede alterar los análisis de función tiroidea sin que haya ninguna disfunción en la tiroides. Desde un punto de vista práctico, si se tiene en cuenta que el hipotiroidismo es una enfermedad frecuente en las mujeres posmenopáusicas y que ésta es una población diana para el tratamiento con raloxifeno, parece razonable contemplar la posibilidad de esta interacción y evitar la toma simultánea de ambos fármacos.

Tamoxifeno. Se trata de un antiestrógeno no esteroideo que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, con un efecto sobre la función tiroidea que es motivo de controversia. La información disponible en la actualidad es dispar y, para unos autores^{46,47}, no modifica las necesidades de la levotiroxina ni la función tiroidea a pesar de incrementar las concentraciones de la TBG. Para otros, origina un incremento reversible de la TSH a los 3 meses del tratamiento⁴⁸, pero al año de iniciado el tratamiento disminuyen la T₄l y la T₃l e incrementa la concentración de la TSH, lo que puede indicar un descenso de la biodisponibilidad de las hormonas tiroideas⁴⁹. En este sentido, algunos autores²⁷ atribuyen el incremento de las necesidades de la levotiroxina al aumento de la concentración de la TBG por tamoxifeno y así lo clasifican en las listas de interferencias medicamentosas, aunque no lo consideran un caso de malabsorción. Según otros⁸, puede alterar los resultados de la función tiroidea sin que haya ninguna disfunción en la tiroides.

El picolinato de cromo³¹ y el ciprofloxacino^{8,50} pueden reducir la absorción de la levotiroxina si se administran conjuntamente. No se conocen interacciones con otras quinolonas.

Desde un punto de vista práctico, es aconsejable separar la administración de la levotiroxina de cualquiera de estos fármacos. El tiempo entre la administración de la hormona tiroidea y el otro medicamento puede variar en función de las características de este fármaco, aunque si se tiene en cuenta que la absorción máxima de la levotiroxina se sitúa entre la primera y la cuarta hora, en la mayoría de los casos de 4 a 6 h pueden ser suficientes^{9,27,30}.

Fármacos que aumentan las necesidades de la levotiroxina por interferencias con su metabolismo

Aunque para algunos autores⁸ la disminución de la T₄l puede ser un artefacto en la mayoría de las técnicas de la T₄l comercializadas, algunos fármacos (fenobarbital, fenitoína, carbamacepina y rifampicina) aumentan el metabolismo de la T4 y de la T3 y originan un aumento de las necesidades de la levotiroxina^{8,51}. Otro antiepileptico como la oxcarbacepina se relaciona con los

descensos de la T4 y las concentraciones normales de la TSH, lo que indica un posible efecto central^{8,52}. Algunos autores^{27,53} incluyen en este apartado a la sertralina, a la que atribuyen un aumento del metabolismo hepático de la levotiroxina²⁷, aunque para otros¹⁵ el mecanismo es desconocido.

La cloroquina y el proguanil aumentan el metabolismo hepático de la levotiroxina e incrementan las necesidades del tratamiento sustitutivo⁵⁴. Esta interferencia adquiere especial importancia en áreas con paludismo endémico y en los pacientes hipotiroideos que deban viajar a estas zonas y que precisen profilaxis antipalúdica.

La simvastatina y la lovastatina aumentan las necesidades de la levotiroxina por una interacción hepática con citocromo P450 3A4 que acelera el catabolismo de la hormona tiroidea. No hay datos disponibles sobre la atorvastatina, pero esta misma interacción no se ha detectado con otras estatinas como la pravastatina y la fluvastatina⁵⁵. En consecuencia, parece razonable iniciar con uno de estos 2 fármacos el tratamiento con estatinas en los pacientes hipotiroideos. Según pruebas recientes, el ezetimibe no influye en la dosificación de la levotiroxina³¹. También se ha descrito el aumento de las necesidades de la levotiroxina en los pacientes que toman dosis estables del tratamiento sustitutivo y que precisan un tratamiento con un fármaco antiblástico como el imatinib⁸.

Fármacos que inhiben la secreción de la tirotropina

Algunos fármacos inhiben la secreción de la TSH sin alterar la función tiroidea (tabla 3). La administración de estos medicamentos puede ser un factor más de confusión en la interpretación de los resultados de laboratorio, siempre según el grado de sensibilidad a la técnica de determinación de la TSH utilizada⁸. Los fármacos como los glucocorticoides (> 20 mg/día de prednisona o equivalente), la dopamina (>1 µg/kg/min), las altas dosis de dobutamina, el octreótido (>100 µg/día) y el bexarotene⁸ inhiben la secreción de la TSH sin que se altere la función tiroidea. De manera reciente se ha informado que la metformina (1.700 mg/día) suprime la concentración plasmática de la TSH en los pacientes hipotiroideos bien controlados con dosis estables de levotiroxina, pero sin aumentar la concentración de la T₄l^{8,56}; se desconoce la causa y se ha propuesto⁵⁶ aprovechar estos resultados en el tratamiento supresor del cáncer de tiroides. No obstante, otros autores describen aumentos de la T₄l y descensos de la TSH (aunque sin supresión de ésta) en las pacientes diabéticas y obesas tratadas con metformina⁵⁷.

Malabsorción de la levotiroxina relacionada con enfermedades asociadas

Se puede afirmar que el 60 al 80% de una dosis oral de levotiroxina se absorbe principalmente en el intestino delgado^{11,58}.

Tabla 3

Fármacos que pueden alterar los resultados de la función tiroidea sin causar disfunción

- Disminución de la TBG:** andrógenos, glucocorticoides, danazol, asparaginasa, niacina de liberación retardada
- Aumento de la TBG:** estrógenos, raloxifeno, tamoxifeno, metadona, fluorouracilo, clofibrato, heroína, mitotane
- Disminución de la afinidad de la tiroxina por la TBG:** salicilatos, salsalato, furosemida, heparina (in vitro, por vía de ácidos grasos libres), algunos antiinflamatorios no esteroideos
- Aumento del metabolismo de la tiroxina:** rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, cloroquina
- Supresión de la TSH:** glucocorticoides, dopamina, dobutamina, octreotida, bexarotene, metformina (?)
- Conversión de T4 a T3 alterada:** glucocorticoides, propiltiouracilo, propanolol, nadol, amiodarona, contrastes yodados (ácido iopanoico)

T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TBG: thyroxine-binding globulin 'tiroglobulina'; TSH: thyroid stimulating hormone 'tirotropina'.

Así, distintas enfermedades digestivas pueden influir en la absorción de la hormona tiroidea sintética y diferentes autores^{15,27} han confirmado una disminución de la absorción de la levotiroxina en relación con los procedimientos quirúrgicos como el *bypass* yeyunoileal y las resecciones intestinales con intestino corto. También otras enfermedades, como la pancreatitis crónica, la enteropatía diabética, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica^{2,6}, la celiaquía^{2,7,15,21,25,59} y la intolerancia a la lactosa⁶⁰, pueden inhibir la absorción de la levotiroxina. En este sentido, es preciso resaltar que los preparados comerciales de la levotiroxina contienen lactosa como excipiente y pueden agravar la intolerancia a este carbohidrato y ésta, a la vez, deteriorar más la malabsorción de la levotiroxina. De otra parte, algunas pruebas⁵⁹ sitúan la prevalencia de la celiaquía en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria sobre el 4%. En consecuencia, no es de extrañar que se deba considerar la posibilidad de asociación de la celiaquía con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria^{2,21,59} y realizar la determinación de anticuerpos para el cribado de esta enfermedad si la dosis de levotiroxina supera los 2 µg/kg/día⁶¹.

Diferentes autores^{8,10-13} sostienen la hipótesis de que la levotiroxina necesita un medio gástrico ácido para que la absorción de esta hormona sea efectiva. En este sentido, la presencia de enfermedades como la gastritis atrófica y la gastritis por *Helicobacter pylori* (o ambas) en los pacientes hipotiroideos aumenta las necesidades de la levotiroxina, aunque una vez erradicada la infección por *H. pylori* estas necesidades disminuyen hasta su dosis habitual¹⁰. En un reciente estudio¹¹ se demuestra que la gastritis autoinmunitaria aumenta las necesidades diarias de la levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. Además, el incremento de las necesidades está directamente relacionado con el grado de atrofia gástrica. En este mismo trabajo, también la presencia de anticuerpos anticélula parietal gástrica en los pacientes con hipotiroidismo postiroidectomía influye en la absorción de la levotiroxina, aunque en menor medida que cuando se demuestra histológicamente la presencia de gastritis atrófica. Para estos autores la determinación de estos anticuerpos debería formar parte del procedimiento diagnóstico de los pacientes con necesidades inexplicablemente altas de la levotiroxina. Otros investigadores están en contra de esta hipótesis y sostienen que la alteración en la absorción de la levotiroxina se justifica por el proceso inflamatorio gástrico per se, con independencia de cuál sea el pH^{38,62}. También se ha descrito la infección intestinal crónica por *Giardia lamblia* como causa de la malabsorción de la levotiroxina y del hipotiroidismo²⁵, así como la enfermedad obstructiva y la cirrosis hepática^{1,6}.

Malabsorción de la levotiroxina relacionada con alimentos y fibras

La ingesta de un desayuno muy rico en grasa reduce la absorción de la levotiroxina en un 40%⁷. Asimismo, una dieta rica en pan con mucha fibra también puede interferir la absorción de la levotiroxina^{25,27}. No obstante, se puede afirmar que los sustitutos sintéticos de la fibra no influyen en esta absorción^{8,27}. En este sentido, algunos autores²⁷ confirman que las dosis habituales de polycarbophil y de psyllium no inducen malabsorción de la levotiroxina en voluntarios sanos. El plantago ovata y la goma guar pueden afectar la absorción de diferentes fármacos, pero no hay referencias concretas sobre su influencia en la absorción de la levotiroxina. Un caso especial, por su creciente utilización en España, es el de la proteína de soja y las isoflavonas. Según una reciente revisión sistemática⁶³, conviene diferenciar sus efectos en función de que las personas sean eutiroideas o hipotiroideas. En las primeras, esta revisión llega a la conclusión de que no tienen efectos negativos sobre la función tiroidea, a pesar de la facilidad demostrada *in vivo* e *in vitro* para inactivar la peroxidasa tiroidea

en modelos animales. No obstante, parece razonable preguntarse qué efectos pueden tener la soja y las isoflavonas en la tiroides de las personas susceptibles para desarrollar hipotiroidismo, especialmente y según los autores si el aporte de yodo no es el adecuado. En este caso, los mismos autores confirman que la proteína de soja puede inhibir la absorción de la levotiroxina e incrementar las necesidades del tratamiento sustitutivo. Este hecho podría atribuirse a que las isoflavonas tienen una estructura química parecida al raloxifeno que, como ya se ha comentado, también aumenta las necesidades de la levotiroxina si se toman conjuntamente. Otros estudios demuestran que la ingesta de leche de soja en los niños con hipotiroidismo congénito aumenta las necesidades de levotiroxina⁶⁴, igual que lo hacen los suplementos de soja en los adultos^{25,65}. De manera reciente, otros autores⁶⁶ han demostrado que cuando el café se toma junto con la levotiroxina, inhibe la absorción de la hormona tiroidea sintética y recomiendan añadir el café a la lista de sustancias capaces de interferir esta absorción.

Necesidades de la levotiroxina relacionadas con un aumento de estrógenos

Durante el embarazo aumentan los valores plasmáticos de los estrógenos y las necesidades del tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Desde este punto de vista, el incremento de la TBG inducido por el aumento de estrógenos propio de la gestación explicaría sólo en parte el aumento de las necesidades de la levotiroxina. Probablemente, el mayor aclaramiento de la T4 y el paso de ésta al feto⁷ con una mayor degradación por la deyodinasa placentaria⁶ también pueden contribuir a incrementar las necesidades de la levotiroxina. En general, las necesidades de la levotiroxina durante la gestación aumentan un 45%^{1,7,67,68} en el 75% de las mujeres^{6,67}, principalmente entre las 8 y las 16 semanas de embarazo, aunque algunos pacientes pueden precisar también aumento de dosis durante el último trimestre. De manera aproximada, incrementar un 30% la dosis de la levotiroxina al confirmar la gestación puede ser inicialmente suficiente, aunque puede ser necesario ajustar la dosis de manera progresiva en función de los controles de la TSH⁷. Después del parto, la dosis de la levotiroxina debe disminuirse inmediatamente a la dosis habitual de antes del embarazo⁶. También el tratamiento con estrógenos incrementa la concentración de la TBG y, según algunos autores^{7,69}, puede aumentar las necesidades de la levotiroxina en los pacientes bajo tratamiento sustitutivo. En un estudio⁶⁹, los pacientes hipotiroideas posmenopáusicas que recibieron un tratamiento con estrógenos conjugados (0,625 mg/día durante 48 semanas) presentaron un descenso de la concentración de la T₄ y un aumento de la TSH que no se produjo en el grupo comparador de las mujeres posmenopáusicas no hipotiroideas. Un 30% de estas mujeres hipotiroideas presentaron TSH >7 µU y precisaron incrementar la dosis de la levotiroxina. Estos datos indican la necesidad de comprobar la función tiroidea de las personas tratadas con levotiroxina a los 3 meses de iniciado el tratamiento estrogénico y verificar si precisan aumentar la dosis de levotiroxina. Para determinados autores⁷⁰ el tratamiento con estrógenos transdérmicos no influye en la función tiroidea y ésta podría ser una opción terapéutica para tener en cuenta.

En conclusión, el hipotiroidismo es un déficit hormonal muy común en la práctica diaria, fácil de tratar y perfectamente controlable en la atención primaria. No obstante, en el día a día, se pueden presentar determinados factores que pueden confundir y complicar su tratamiento. Las recomendaciones y las consideraciones expuestas en esta publicación van encaminadas para facilitar un abordaje terapéutico óptimo del hipotiroidismo primario. Con esta finalidad, a modo de resumen, se sintetizan los puntos más importantes en un decálogo (tabla 4) que según los

Tabla 4

Decálogo para expertos y para menos expertos

Es necesario informar al paciente que el tratamiento con levotiroxina es de por vida.
Los pacientes deben conocer que la dosis de la levotiroxina hay que tomarla en ayunas, 30 a 60min antes del desayuno (con agua) para facilitar su absorción.
Cuando la TSH se encuentra elevada ($>$ doble del límite alto de la normalidad) y la T_4 se mantiene en la mitad superior del rango normal con dosis demasiado altas de levotiroxina, conviene sospechar una mala adherencia al tratamiento sustitutivo.
Si la concentración de la TSH permanece elevada en los pacientes con buena adherencia al tratamiento a pesar de una dosis correcta (o a veces alta) de levotiroxina, hay que sospechar la presencia de «factores de confusión» como interferencias alimentarias y farmacológicas, o bien enfermedades asociadas que originen malabsorción.
Siempre que sea posible, conviene distanciar unas 4 a 6h la ingesta de la levotiroxina de la de otros fármacos e informar de las posibles interferencias, especialmente si se encuentran en la lista facilitada en la tabla 2.
Cuando se inicie o se finalice un tratamiento con alguno de estos fármacos es necesario monitorizar las concentraciones de la TSH y ajustar la dosis de la levotiroxina, si es preciso.
Para monitorizar el tratamiento sustitutivo, la determinación aislada de la TSH es adecuada en la mayoría de los pacientes. La principal excepción sería el hipotiroidismo central (hipofisario e hipotalámico), que requiere la determinación de T_4 .
En situaciones de enfermedad coronaria inestable y durante la gestación (o con deseo de gestación) el control especializado es especialmente recomendable y las pacientes en edad fértil deben de estar informadas sobre la conducta para seguir.
Ocasionalmente, pueden detectarse alteraciones de las pruebas de función tiroidea sin que haya enfermedad en la tiroide.
Es posible que los comprimidos de las distintas marcas de levotiroxina disponibles no sean bioequivalentes y, en consecuencia, no se puedan intercambiar.

T₄l: tiroxina libre; TSH: thyroid stimulating hormone 'tirotropina'.

autores de este estudio pueden ser de utilidad tanto para formadores como para profesionales en formación.

Bibliografía

1. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793-803.
2. Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*. 2008;337:284-9.
3. Larsen PR, Davies TF. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Tratado de Endocrinología* (edición en español). Madrid: Elsevier España; 2004. p. 465-500.
4. Kashyap AS, Kashyap S. Hypothyroidism and primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:103.
5. Tauber M, Diene G, Molinas G, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A*. 2008;146:881-7.
6. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:492-502.
7. Ross DS, Cooper DS, Martin KA. Treatment of hypothyroidism. [citado Jun 2008]. Disponible en: URL: <http://www.uptodate/online>.
8. Surks MI, Ross DS, Martin KA. Drug interactions with thyroid hormones. [citado Oct 2008]. Disponible en: URL: <http://www.uptodate/online>.
9. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2002;8:457-69.
10. Centanni M, Gargano L, Cannetieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354:1787-95.
11. Checchi S, Montanaro A, Pasqui A, Ciuoli C, De Palo V, Chiappetta MC, et al. Thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:465-9.
12. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283:2822-5.
13. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med*. 1994;96:531-5.
14. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res*. 2001;56:74-81.
15. Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. En: De Groot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 501-72.
16. Roos A, Linn-Rasker SP, Van Domburg RT, Tijseen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: A prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1714-20.
17. Murray JS, Jayarajasingh R, Perros P. Lesson of the week: Deterioration of symptoms after start of thyroid hormone replacement. *BMJ*. 2001;323:332-3.
18. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, Van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs. morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:43-8.
19. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-38.
20. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussklo J, Comuz J, et al. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832-45.
21. McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid*. 2005;15:386-8.
22. Lembcke B, Caspary WF. Malabsorption syndromes. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1988;2:329-51.
23. WGO-OMGE practice guideline. *Malabsorption*. [consultado 30/12/2008]. Disponible en: URL: <http://www.worldgastroenterology.org/globalguideline>.
24. Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA*. 1991;266:2118-20.
25. Lips DJ, Van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Netherlands J Med*. 2004;62:114-8.
26. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1992;117:1010-3.
27. Singh N, Hershman JM. Interference with the absorption of levothyroxine. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*. 2003;10:347-52.
28. Shakir KM, Chute JP, April BS, Lazarus AA. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South Med J*. 1997;90:637-9.
29. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the US Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:128-41.
30. McLean M, Kirkwood I, Epstein M, Jones B, Hall C. Cation-exchange resin and inhibition of intestinal absorption of thyroxine. *Lancet*. 1993;341:1286.
31. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2007;17:763-5.
32. Havrankova J, Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med*. 1992;117:445-6.
33. Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminium hydroxide. *Arch Intern Med*. 1992;152:183-4.
34. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Non specific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminium hydroxide. *Am J Med*. 1994;97:363-5.
35. Mersbach H, Rasmussen AK, Kirkegaard L, Feld Rasmussen V. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: Case stories and in vitro experiments. *Pharmacol Toxicol*. 1999;84:107-9.
36. Sachmehi I, Reich D, Aninyei M, Wibowo W, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007;13:345-9.
37. Ananthakrishnan S, Braverman LE, Levin RM, Magnani B, Pearce EN. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2008;18:493-8.
38. Dietrich JW, Boehm BO. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;355:1177.
39. Hine KR, Harrop KS, Hopton MR, Holme GK, Matthews HL. The effects of ranitidine on pituitary-thyroid function. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18:608-11.
40. Madhava K, Hartley H. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: Orlistat may inhibit the absorption of thyroxine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17:492.
41. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DS, Elisal MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interaction: A critical review. *Drug Safety*. 2008;31:53-65.
42. Garwood CL, Van Schepen KA, McDonough RP, Sullivan AL. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy*. 2006;26:881-5.
43. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med*. 2003;163:1367-70.
44. Ceresini G, Morganti S, Rebecchi I, Bertone L, Ceda GP, Bacchi-Modena A, et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause*. 2004;11:176-9.
45. Dunats LH, Mantzou E, Koutras DA. Lack of substantial effects of raloxifene on thyroxine-binding globulin in postmenopausal women: Dependency on thyroid status. *Thyroid*. 2001;11:779-82.
46. Kostoglou-Athanassion I, Ntalleo K, Markopoulos C, Athanassion P, Gogas J, Proukakis C. Thyroid function in women with breast postmenopausal cancer on tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19:150-4.
47. Mamby CC, Love RR, Lee KE. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:854-7.
48. Zidan J, Rubenstein W. Effect of adjuvant tamoxifen therapy on thyroid function in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology*. 1999;56:43-5.

49. Anker GB, Lønning PE, Aakvaag A, Lien EA. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58:103-7.

50. Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skardberg . Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ.* 2005;330:1002.

51. Surks MI, De Fesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. *JAMA.* 1996;275: 1495-8.

52. Miller J, Carney P. Central hypothyroidism with oxcarbamazepine therapy. *Pediatr Neurol.* 2006;34:242-4.

53. Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur A, Sarandol E, Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32: 955-61.

54. Munera Y, Hugues FC, Le Jeunne C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ.* 1997;314:1593.

55. Kisch E, Segall MD. Interaction between simvastatin and l-thyroxine. *Ann Intern Med.* 2005;143:547.

56. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:225-7.

57. Isidro ML, Penín MA, Nemíña R, Cordido F. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine.* 2007;32:79-82.

58. Benvenega S, Bartolomé L, Squadrato S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid.* 1995;4:249-53.

59. Hadithi M, De Boer H, Meijer JW, Willakens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and viceversa. *Gastroenterol.* 2007;13:1715-22.

60. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16:1171-3.

61. D'Esteve-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, Hoff M, Louvet JP, Caron P. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: A case report. *Thyroid.* 2002;12:633-6.

62. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump-inhibitors therapy. *Horm Metab Res.* 2006;38:57-9.

63. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: A review of the relevant literature. *Thyroid.* 2006;16:249-58.

64. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004;89:37-40.

65. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001;7:193-4.

66. Benvenega S, Bartolomé L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, et al. Altered intestinal absorption of l-thyroxine caused by coffee. *Thyroid.* 2008;18:293-301.

67. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1990; 323:126-7.

68. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid.* 1992;2:147-52.

69. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1743-9.

70. Mazer NA. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. *Thyroid.* 2004;14:S27-34.