

# Momento de administración de la levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo

Timing of levothyroxine administration in patients with hypothyroidism

Rocío Kutner<sup>a</sup> 

## Resumen

El hipotiroidismo primario, caracterizado por una disminución en la síntesis de hormonas tiroideas, es el trastorno endocrinológico más frecuente, y la levotiroxina, el tratamiento de elección. Usualmente se recomienda su administración por la mañana, una hora antes del desayuno. A partir de la consulta de una paciente con dificultades para la adherencia a la toma de la medicación en ayunas, la autora de este artículo lleva a cabo una búsqueda bibliográfica para revisar la evidencia que avala la administración de levotiroxina antes de acostarse.

## Abstract

Primary hypothyroidism, characterized by a decrease in the synthesis of thyroid hormones, is the most common endocrine disorder, and levothyroxine being the treatment of choice. Its administration is usually recommended in the morning, one hour before breakfast. Based on the consultation of a patient with difficulties in sticking to taking medication on an empty stomach, the author of this article carried out a bibliographic search to review the evidence that supports the administration of levothyroxine before bedtime.

Palabras clave: Hipotiroidismo, Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento, Terapéutica. Keywords: Hypothyroidism, Treatment Adherence and Compliance, Therapeutics.

Kutner R.. Momento de administración de la levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo. Evid Actual Pract Ambul. 2023;26(2):e007052. Available from: <https://dx.doi.org/0.51987/evidencia.v26i3.7052>.

## Escenario Clínico

Concurre a la consulta con su médica de cabecera una paciente de 45 años con antecedentes de hipotiroidismo de larga data. Trae un estudio de laboratorio de control con una tiroxina sérica (TSH, por las iniciales en inglés de thyroid stimulating hormone) de 22 mU/L. Al interrogatorio la paciente refiere tener problemas para tomar el comprimido de levotiroxina una hora antes del desayuno ya que se despierta con el tiempo justo para desayunar e irse a trabajar, por lo que muchos días no la toma.

Con el objetivo de mejorar la adherencia, la médica tratante le propone cambiar el horario de toma de la medicación, indicando tomarla antes de acostarse, al menos dos horas después de la cena.

## Pregunta clínica que generó el caso

En pacientes con hipotiroidismo, ¿La toma nocturna de levotiroxina, antes de acostarse, mantiene la eficacia del tratamiento administrado en ayunas?

## Estrategia de búsqueda

Fue realizada una búsqueda en PubMed utilizando una combinación de términos de lenguaje libre y controlado, mediante la estrategia ("Thyroxine"[Mesh] OR "Hypothyroidism"[Mesh]) AND ("Breakfast"[Mesh] OR "bedtime"). Inicialmente fueron recuperados 26 registros, que luego de aplicar los filtros publicación en los últimos diez años, ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas fueron reducidos a nueve. Entre ellos fue seleccionado un metaanálisis, ya que los ensayos clínicos estaban incluidos en el primero o fueron realizados con población pediátrica<sup>1</sup> o adultos mayores<sup>2</sup>, es decir se reducían a una subpoblación de los pacientes con hipotiroidismo diferente al caso que motivó la búsqueda. Búsquedas complementarias en Google Scholar y Cochrane Library obtuvieron resultados similares.

## Algunos datos sobre el hipotiroidismo

El hipotiroidismo primario es un cuadro clínico caracterizado por una disminución en la síntesis de hormonas tiroideas que se evidencia por el aumento de la TSH, con una disminución de las hormonas T3 y T4 circulantes. Es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, con una prevalencia en la población general que varía entre el 1% y el 2%, y es diez veces más frecuente en mujeres que en hombres<sup>3</sup>.

Su causa más frecuente es la tiroiditis autoinmune (incluyendo la tiroiditis de Hashimoto y la tiroiditis atrófica autoinmune), en la que la inflamación de la glándula tiroidea lleva a una falla gradual en la producción de hormonas tiroideas por lo que los síntomas aparecen lentamente a lo largo del tiempo y son mejor tolerados<sup>4</sup>.

La clínica típica del hipotiroidismo incluye un gran abanico de signo-sintomatología dado el efecto de la hormona tiroidea sobre gran parte de los aparatos y sistemas. En la mayoría de los casos los síntomas son inespecíficos y es su combinación lo que hace sospechar el diagnóstico<sup>5</sup>.

El tratamiento está indicado en todos los pacientes sintomáticos con medición de TSH mayor a 10 mU/L y consiste en la sustitución farmacológica con hormona tiroidea de por vida. Se utiliza la forma farmacéutica levotiroxina por ser un tratamiento eficaz, por vía oral y con posibilidad de administración una vez al día<sup>6</sup>.

La levotiroxina se absorbe principalmente en el intestino delgado, y el pH ácido presente durante el ayuno aumenta su absorción<sup>7</sup>. Por el contrario, su administración concurrente con alimentos u otros medicamentos disminuye la absorción, por lo que la recomendación usual es la toma una hora antes del desayuno<sup>8,9</sup>. Esta recomendación podría afectar la adherencia al tratamiento, ya que muchos pacientes olvidan ingerirla con el estómago vacío o esperar al menos 60 minutos de su administración antes de ingerir alimentos, motivo por el cual se han propuesto alternativas que incluyen la toma 30 minutos antes del desayuno o por la noche.

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires . [rocio.kutner@hospitalitaliano.org.ar](mailto:rocio.kutner@hospitalitaliano.org.ar)



La adherencia al tratamiento con levotiroxina suele ser menor al 50%. La falta de adherencia es mayor en pacientes con polifarmacia, de mayor edad y de sexo masculino<sup>10</sup>. A su vez, la baja adherencia está asociada con mayores costos en salud y uso de recursos sanitarios, así como una mayor tasa de comorbilidades<sup>11</sup>.

La guía para el tratamiento del hipotiroidismo de la Asociación Estadounidense de Tiroides<sup>12</sup> publicada en 2014 recomienda la toma de levotiroxina 60 minutos antes del desayuno o al acostarse, tres horas después de la cena, basándose en evidencia de moderada confianza. Sus autores mencionan la posibilidad de adherencia del paciente como un factor fundamental a tener en cuenta a la hora de indicar el horario de administración.

La Sociedad Latinoamericana de Tiroides, a su vez, publicó en 2013 una guía de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo<sup>13</sup>. En ella se enuncia como recomendación de Grado A la administración de levotiroxina con dos horas de ayuno, al menos 30 minutos antes de ingerir alimentos, y como recomendación de Grado B, su administración por la noche. Sin embargo, las recomendaciones de ambas guías estuvieron basadas en estudios realizados con participantes de los EE.UU. y Europa, motivo por el cual se plantea el interrogante de su aplicabilidad a la población latinoamericana, con diferentes hábitos alimenticios.

## Resumen de la evidencia

**Pang X, Pu T, Xu L, et al. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2020;92(5):475–81**

**Objetivo.** Comparar la eficacia de la administración de levotiroxina para el tratamiento del hipotiroidismo antes del desayuno y al momento de acostarse<sup>14</sup>.

**Métodos.** Fue realizada una revisión sistemática y meta-análisis, incluyendo todos los ensayos clínicos prospectivos o aleatorizados que compararan la administración de levotiroxina en comprimidos antes del desayuno y al acostarse en pacientes con hipotiroidismo, que estuvieran disponibles en inglés o chino. La búsqueda fue realizada por los autores en las bases de

datos PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) y Wanfang, hasta diciembre de 2019. Fueron aplicadas restricciones de idioma y estado de publicación, ya que sólo fueron incluidos los estudios publicados a texto completo con todos los desenlaces, en idioma inglés o chino.

**Resultados principales.** Fueron incluidos diez estudios con 687 participantes. Tres estudios eran ensayos clínicos aleatorizados controlados y siete tenían un diseño de estudio cruzado, tres de ellos aleatorizados, con una media del tamaño muestral de 69 participantes (solo un artículo contó con tamaño muestral mayor de 100).

Como variable de desenlace principal todos usaron la medición sérica de TSH; algunos además midieron T4 y T3. Uno de los estudios evaluó el uso de levotiroxina a la hora de acostarse en ancianos y otro en población pediátrica. Los estudios fueron realizados en los EE.UU., los Países Bajos, Croacia, India, China, Irak y Turquía.

La intervención realizada en los diferentes estudios no fue homogénea. Cinco de ellos definieron la administración al acostarse como al menos dos horas después de la última comida, uno como al menos tres horas después de esta, tres como al acostarse (sin aclarar el tiempo mínimo transcurrido desde la ingesta) y uno como a la medianoche. Algo similar ocurrió en los grupos control; solo dos estudios definieron la administración en ayunas como al menos una hora antes del desayuno (recomendación convencional), mientras que seis estudios lo definieron como media hora antes del desayuno y dos como antes del desayuno, sin aclarar el intervalo entre la administración de la levotiroxina y la ingesta.

Hubo heterogeneidad significativa entre estudios debido a la población, el diseño y las dosis utilizadas. No fueron encontradas diferencias significativas en los niveles de TSH o la T3 libre, pero al evaluar los niveles de T4 libre fue evidenciada una diferencia significativa a favor de la administración al acostarse (ver Tabla 1).

**Conclusión.** La administración de levotiroxina al acostarse es igualmente eficaz que la administración antes del desayuno en pacientes con hipotiroidismo.

**Tabla 1.** Resumen de los resultados principales. Abreviaturas: DME: Diferencia de Medias Estandarizada; IC: intervalo de confianza. Nota: la cantidad de participantes en el meta-análisis supera el número total de participantes incluidos en la revisión debido a que los autores incluyeron la totalidad de los participantes de los estudios cruzados en cada rama de comparación, lo que conlleva una sobreestimación de la precisión.

Desenlace	Estudios (participantes)	DME (IC 95%)	Inconsistencia, I <sup>2</sup>
TSH	10 (849)	0,09 (-0,12 a 0,3)	55 %
T3	6 (527)	-0,19 (-0,53 a 0,15)	72 %
T4	9 (819)	-0,27 (-0,52 a -0,02)	67 %

## Conclusiones y recomendaciones de la autora

La evidencia presentada sobre la indicación del tratamiento sustitutivo con levotiroxina en ayunas en comparación con su administración a la hora de acostarse muestra que ambas posologías son efectivas. Sin embargo, es importante señalar que la revisión sistemática resumida presenta una serie de problemas metodológicos que limitan en forma crítica la confianza en sus resultados: no se menciona la existencia de un protocolo de revisión registrado, la búsqueda bibliográfica no fue adecuada (no revisaron fuentes de literatura gris o registros de ensayos clínicos, aplicaron restricciones por idioma y estado de publicación, exclu-

yendo estudios no publicados o que tuviesen resultados incompletos), no se presenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales, los métodos estadísticos utilizados en el meta-análisis no fueron adecuados, no se realizaron análisis de sensibilidad ni se tuvo en cuenta el riesgo de sesgo al interpretar los resultados, entre otros.

Por otro lado, es importante destacar que la gran mayoría de los artículos incluidos en el meta-análisis fueron realizados en países con costumbres diferentes a las de la población Argentina, en los que la cena es tres horas o más previo a la hora de acostarse y con alimentos de menor contenido calórico que podrían inter-

ferir menos con la absorción de levotiroxina, afectando la validez externa de los resultados observados.

Teniendo en cuenta los costos relacionados con la mala adherencia al tratamiento, a la hora de elegir una forma de administración del tratamiento para el hipotiroidismo se debe tener en cuenta no sólo en qué momento la absorción puede verse maximizada, sino también que el paciente pueda adherir al tratamiento y sostenerlo en el tiempo. Por lo tanto, se deben considerar las preferencias del paciente y, en caso de que la administración una

hora antes del desayuno sea difícil de llevar a cabo, la posología vespertina parece una alternativa razonable. Otra alternativa que las guías de práctica consideran aceptable podría ser la administración media hora antes del desayuno. Sin embargo, aún la evidencia es insuficiente para poder obtener resultados concluyentes al respecto.

Recibido el 03/01/2023 Aceptado el 24/04/2023  
y Publicado el 02/06/2023.

## Referencias

1. Akin O. Morning vs. bedtime levothyroxine administration: what is the ideal choice for children? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(11):1249–1255. Available from: 10.1515/jpem-2018-0168.
2. de Mello RB, Giassi K, Stahl G, C B, et al. Evaluation of bedtime vs. Morning levothyroxine intake to control hypothyroidism in older patients: A pragmatic crossover randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:828762. Available from: 10.3389/fmed.2022.828762.
3. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39–51. Available from: 10.1093/bmb/ldr030.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55–68. Available from: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.
5. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, et al. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3562–3571. Available from: 10.1210/jc.2013-1315.
6. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. Available from: 10.1089/thy.2014.0028.
7. Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine.* 2017;55(1):6–18. Available from: 10.1007/s12020-016-1199-8.
8. Wiesner A, Gajewska D, Pako P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements-A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3):206. Available from: 10.3390/ph14030206.
9. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):857–859. Available from: 10.1210/jcem.81.2.8636317.
10. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, et al. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1185–1196. Available from: 10.1080/14740338.2018.1546841.
11. Hepp Z, Lage MJ, Espallat R, et al. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the US. *J Med Econ.* 2018;21(9):912–919. Available from: 10.1080/13696998.2018.1484749.
12. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. Available from: 10.1089/thy.2014.0028.
13. Brenta G, Vaisman M, Sgarb JA, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):265–291. Available from: 10.1590/s0004-27302013000400003.
14. Pang X, Pu T, Xu L, et al. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2020;92(5):475–481. Available from: 10.1111/cen.14172.