

Restitución adecuada en hipotiroidismo primario según las presentaciones de levotiroxina

Héctor Eloy Tamez-Pérez,^a Guillermo García-de la Cruz,^a Lucas Antonio Garza-Garza,^a Alejandra Lorena Tamez-Peña,^a Mayra Ivonne Hernández-Coria,^b David Soni-Duque^c

Adequate restitution in primary hypothyroidism depending on levothyroxine formulations

Background: The prevalence of primary hypothyroidism (PH) is around 3.8%-4.6% in general population. Out of patients under treatment with levothyroxine, approximately 40% show altered levels of thyroid-stimulating hormone (TSH).

Objective: To determine the prevalence of euthyroid sick syndrome in patients under treatment for PH in two local clinics, considering that the number of formulations of levothyroxine could be a contributing factor to the inadequate restitution.

Methods: Descriptive, comparative cohort conducted with PH patients who were treated with a stable dose of levothyroxine for at least six months. Patients treated with mixtures of liothyronine/levothyroxine, with postsurgical hypothyroidism, pregnant, breastfeeding or mentally ill were discarded. Medical clinic 1 was a public center that had only access to levothyroxine of 100 µg, and medical clinic 2 was a private clinic with access to 25, 50, 75 and 100 µg levothyroxine formulations.

Results: A total of 350 patients were evaluated. 190 patients were obtained at clinic 1, and 160 patients at clinic 2. At clinic 1, only 63% received the appropriate dose, while at clinic 2, 75% were medicated with the correct dose ($p = 0.033$).

Conclusion: In the public center, 39% of patients did not receive appropriate dose of levothyroxine; however, in the private clinic, which had more drug formulations, the percentage of patients lowered to 25%. Therefore, the number of formulations could be a factor for the risk of inadequate restitution.

Keywords

Hypothyroidism

Drug therapy

Thyroxine

Palabras clave

Hipotiroidismo

Tratamiento farmacológico

Tiroxina

Recibido: 08/12/2016

Aceptado: 28/08/2017

El hipotiroidismo se define como la reducción en la producción de las hormonas tiroideas. En el 95% de los casos es *hipotiroidismo primario* (HP) y la causa más frecuente, después de la deficiencia de yodo, es la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto).¹ La prevalencia global del HP oscila entre 3.8 y 4.6% de la población² y en nuestro país es más frecuente en mujeres con una incidencia de 3.5 por cada 1000 y de 0.6 por cada 1000 hombres,³ por lo que constituye un problema común en la práctica clínica del médico general y del endocrinólogo.

El diagnóstico es relativamente simple cuando se sospecha de HP. Se confirma mediante la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH por sus siglas en inglés), la cual debe ser superior al límite normal y por medio de la tiroxina o levotiroxina (T4) libre, que debe estar bajo los límites normales.³

El remplazo hormonal con levotiroxina sintética es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo, ya que esta es efectiva, barata y se asocia con pocos efectos secundarios. La meta terapéutica es alcanzar el bienestar sintomático y restablecer el nivel de TSH a los valores normales de rango.⁴ Sin embargo el remplazo inadecuado es un problema común en los pacientes tratados con levotiroxina, ya que se ha descrito que hasta el 40% de los pacientes están infra- o sobretreatados si se miden por valores de TSH séricos anormales.⁵

El remplazo inadecuado causa comúnmente hipotiroidismo o hipertiroidismo subclínico. En algunos casos, este puede inducir alteraciones que van desde trastornos de laboratorio, como la hipercolesterolemia, hasta complicaciones óseas y cardiovasculares.^{6,7}

Esto puede ser debido a varias causas; sin embargo, la inercia clínica y el apego por parte del paciente parecen ser las más importantes.⁵ Quizás también incida el número de presentaciones disponibles de levotiroxina.

En nuestro medio se acepta que las instituciones públicas solamente tengan acceso a levotiroxina de una sola presentación: 100 µg.⁸

El objetivo del presente estudio es dar a conocer la prevalencia del eutiroidismo en pacientes tratados por HP en dos clínicas de nuestra localidad y si la cantidad de presentaciones de levotiroxina pudiese ser un factor contribuyente.

^aUniversidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Subdirección de Investigación. Monterrey, Nuevo León, México

^bUniversidad de Monterrey, Facultad de Medicina, División de Ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León, México

^cClínica Nova de Monterrey, Departamento de Medicina Interna. Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Héctor Eloy Tamez-Pérez

Teléfono: (81) 8329 4050, extensiones 2870 a 74

Correo electrónico: hectoreloytp@gmail.com

Introducción: la prevalencia de hipotiroidismo primario (HP) en la población general oscila entre 3.8 y 4.6%. De los pacientes que están bajo tratamiento con levotiroxina, aproximadamente 40% muestra una hormona estimulante de la tiroides (TSH) anormal.

Objetivo: conocer la prevalencia de eutiroidismo en pacientes tratados por HP en dos clínicas de nuestra localidad, considerando que las presentaciones de levotiroxina pudiesen ser un factor contribuyente.

Métodos: cohorte comparativa de pacientes con HP tratados con levotiroxina en dosis estable por más de seis meses. Se descartaron los pacientes tratados con mezclas de lioironina/levotiroxina, hipotiroidismo postquirúrgico, embarazadas o en lactancia e individuos con enfermedades mentales. La clínica 1 (entidad

pública) contó con levotiroxina de 100 µg y la clínica 2 (entidad privada) con pastillas de 25, 50, 75 y 100 µg.

Resultados: evaluamos 350 pacientes. De la clínica 1 se obtuvieron 190 y de la clínica 2 fueron 160. En la clínica 1, el 63% recibió la dosis adecuada, mientras que en la clínica 2, el 75% eran medicados con la dosis correcta ($p = 0.033$).

Conclusión: en la entidad pública, 39% no recibió la dosis adecuada de levotiroxina; sin embargo, en la entidad privada, con más presentaciones del medicamento, el número disminuye a 25%. Por lo tanto el número de presentaciones podría ser un factor influyente para lograr el eutiroidismo.

Material y métodos

El presente es un estudio descriptivo, de cohorte comparativa, con un muestreo no probabilístico, llevado a cabo durante el año 2014.

Fueron incluidos 350 expedientes de pacientes con diagnóstico de HP, según guías internacionales (ATA),⁹ que oscilaban entre 18 y 70 años y fueron tratados con levotiroxina en dosis estables por más de seis meses y con un apego superior al 80% por cuantificación de tabletas.

Se excluyeron los pacientes con hipotiroidismo posquirúrgico, pacientes embarazadas o en lactancia, sujetos con enfermedades mentales, pacientes que estuvieran en tratamiento con mezclas de lioironina/levotiroxina y pacientes que tomaran drogas que alteraran la absorción o cuantificación tiroidea de hormonas, como colestiramina, sucralfato, antiácidos que contienen aluminio o sulfato ferroso calcio.

Los sujetos fueron divididos según la clínica a la que asistían. La clínica 1 era una institución pública y la 2 una clínica privada. Se determinaron las variables demográficas (edad, dosis, peso, tiempo en tratamiento de restitución) y mediante los resultados del perfil tiroideo más reciente fueron clasificados en *sustitución adecuada*, si los niveles de TSH (0.47-4.64 µUI/mL) y T4 (0.71-1.85 ng/dL) se encontraban dentro de los niveles normales, y en *restitución inadecuada* si el valor de T4 estaba en límites normales y la TSH elevada (hipotiroidismo subclínico) o el valor de T4 en límites normales y el de la TSH estaba disminuido (hipertiroidismo subclínico).

La única diferencia consistió en el número de presentaciones de levotiroxina en las clínicas involucradas: la clínica 1 (Servicios Médicos Universidad Autónoma de Nuevo León [UANL]) solamente contaba con la presentación de 100 µg y la clínica 2 (Clínica NOVA) tenía acceso a presentaciones de 25, 50, 75 y 100 µg. Todos los medicamentos utilizados fueron bioequivalentes.

Las determinaciones de T4 y TSH fueron realizadas con la técnica de quimioluminiscencia en las dos instituciones.

Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS, versión 20, y los resultados se presentaron por medio de estadística descriptiva a partir de medidas de tendencia central. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrada y las variables continuas con la prueba *t* de Student. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Local, que certificó que el estudio se adhiere a las directrices de la Ley General de Salud de Investigaciones Sanitarias con seres humanos de nuestro país y a la Declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 350 pacientes fueron evaluados. De la clínica 1 se obtuvieron 190 pacientes y de la clínica 2 se evaluaron 160. La media de edad fue de 47 ± 19 y 54 ± 12 años, respectivamente ($p < 0.0001$). Asimismo, la dosis de levotiroxina en µg/kg fue de 1.13 ± 0.56 en la clínica 1 y 1.63 ± 0.66 en la clínica 2 ($p < 0.0001$). El peso se midió en kilogramos y la media de la clínica 1 resultó en 74.1 ± 12.8 y la de la clínica 2 en 76.88 ± 20.98 ($p = 0.129$). En la clínica 2, el tiempo de tratamiento promedio fue de 9 ± 5.2 años y en la clínica 1 de 4 ± 3.7 años ($p < 0.0001$). La comorbilidad más frecuentemente asociada fue la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En la clínica 1 hubo 40 casos (21%), mientras que en la clínica 2 había 50 pacientes diabéticos (31%) ($p = 0.146$).

En la clínica 1, solo 120 pacientes (63.2%) recibió la dosis adecuada. Mientras que en la clínica 2, la misma cantidad de sujetos, es decir, 120 (75%) se encontraban con la dosis correcta ($p = 0.033$). Los resultados se pueden observar en el **cuadro 1**.

Cuadro I Comparación de características y tratamiento de los pacientes

Variables	Clínica 1 (190 pacientes)		Clínica 2 (160 pacientes)		<i>p</i> *
	Media ± DE		Media ± DE		
Edad (en años)	47 ± 19		54 ± 12		< 0.0001
Peso (en kg)	74.1 ± 12.8		76.88 ± 20.98		0.129
Dosis de T4 (en µg/kg)	1.13 ± 0.56		1.63 ± 0.66		< 0.0001
Años de tratamiento con T4	4 ± 3.7		9 ± 5.2		< 0.0001
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>p</i> *
Con comorbilidad por DM2	40	21	50	31	0.146
Restitución adecuada	116	61	120	75	0.033

*Prueba de chi cuadrada

T4 = tiroxina; DM2 = diabetes mellitus tipo 2

Cuadro II Distribución de pacientes según su función tiroidea

Clínica	TSH < 0.47 μ UI/mL		TSH 0.47-4.6 μ UI/mL		TSH > 4.6 μ UI/mL		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	15	8	116	61	59	31	190	100
2	7	4.4	120	75	33	20.6	160	100
Total	20	5.7	240	68.6	90	25.7	350	100

TSH = hormona estimulante de la tiroides (thyroid-stimulating hormone)

Los pacientes que se encontraban en una restitución inadecuada se dividieron en hipotiroidismo subclínico (25.7%) e hipertiroidismo subclínico (5.7%). Estos resultados se pueden observar en el **cuadro II**.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio mostraron una clara diferencia en la restitución adecuada con eutiroidismo entre las dos clínicas evaluadas. La proporción de pacientes con niveles de TSH y T4 dentro de los rangos normales era mayor en la clínica 2, que contaba con más número de presentaciones de levotiroxina en comparación con la clínica 1. A pesar de esto, en ambas clínicas el nivel de

restitución adecuada es superior a lo reportado en la literatura;⁵ sin embargo, existe una proporción importante con enfermedad subclínica en la que predomina el hipotiroidismo, como ya ha sido descrito por otros autores.⁴

Existe un trabajo previo en el que la restitución de levotiroxina en hipotiroidismo congénito varía en su eficacia y esta depende de si se usa un sistema con dosis equivalentes diarias o con dosis no equivalentes diarias, de las cuales se emplean más las últimas. Los autores concluyen que contar con un mayor número de presentaciones permitiría la dosificación diaria más precisa y con menos probabilidad de error, lo cual facilitaría la adherencia.¹⁰ Es importante mantener el nivel de TSH en los rangos normales en el paciente con HP, ya que, mientras que

un nivel elevado de TSH podría traerle consecuencias adversas, como incrementar el riesgo de enfermedades cardíacas⁶ y dislipidemia,⁷ la supresión del nivel de TSH podría tener un impacto en la densidad mineral del hueso, lo cual predispondría a la osteoporosis e incrementaría el riesgo de arritmias cardíacas, hipertensión y fracturas.^{11,12}

En un estudio del Reino Unido se reportó hace tiempo que 48% de los pacientes con hipotiroidismo tenían un nivel de TSH anormal.¹³ En la actualidad, a pesar de que los métodos de diagnóstico y tratamiento han mejorado, el porcentaje de eutiroidismo entre estos pacientes sigue siendo menor de lo esperado.

En un estudio realizado recientemente en la India se concluyó que alrededor de la mitad de los pacientes de los que se sabía que tenían HP (54%) tenían un nivel de TSH fuera del rango normal, a pesar de haber sido tratados con levotiroxina por al menos dos meses. Además, se reportó que los pacientes que tenían una mejor puntuación en el cuestionario SF-36 para medir calidad de vida se asociaban con niveles de TSH en el rango normal.⁵ En nuestro estudio, solamente el 37 y 25% de los pacientes de la clínica 1 y 2, respectivamente, tuvieron dosis inadecuadas. Esta diferencia puede deberse a que nuestros pacientes se encontraban con mayor tiempo de tratamiento al momento del estudio, aunado a que vivían en un medio de mayor calidad de vida en comparación con la población de la India.

En otro estudio publicado previamente por Okosieme *et al.*, se observó que el 44.4% de la población se encontraba sin una restitución adecuada de levotiroxina a 12 meses de iniciar el tratamiento y, al hacer ajuste de dosis, bajaba a 37.2%.⁴ Este resultado concuerda con nuestro porcentaje de pacientes que tenían una mala restitución de levotiroxina en la clínica que contaba solo con una presentación del medicamento; nosotros demostramos que esta proporción puede bajar a 25% si se cuenta con mayor número de presentaciones para hacer el ajuste.

Los resultados de estos estudios demuestran que, aunque el paciente no presente síntomas que indiquen descompensación de la hormona tiroidea, la mala restitución tiene una alta prevalencia en pacientes con HP en tratamiento y es necesario hacer exámenes rutinarios para evitar la inframedicación o sobremedicación, además de buscar circunstancias que puedan afectar la dosis requerida de levotiroxina.

Se ha reportado que existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de las patologías tiroideas subclínicas. La dosificación inadecuada es uno de los factores más difíciles de controlar y esto se debe a las múltiples características que afectan la dosis de levotiroxina, como el género, el peso¹⁴ y también se ha descrito el nivel de calidad de servicios de salud.¹⁵

La falta de apego al tratamiento por parte del paciente es un problema clínico común en las enfermedades crónicas que muchas veces puede provocar que se requiera una mayor dosis de medicamento.^{16,17} Además, el apego pudiese jugar un papel importante en el control de los niveles de TSH, principalmente en el hipotiroidismo autoinmune.⁵

El uso concomitante de otros medicamentos es un factor

bien estudiado, se sabe que el consumo concomitante de carbonato de calcio, sulfato ferroso o inhibidores de bombas de protones^{9,16} requiere un ajuste en la dosis de levotiroxina.

La edad del paciente es un factor controversial debido a que algunos autores aseguran que sí modifica la restitución de la hormona tiroidea,⁴ mientras que otros no han encontrado diferencias entre grupos de diferentes edades.¹⁴

Nosotros proponemos que, además de los argumentos antes mencionados, el número de presentaciones de levotiroxina también podría ser un factor que influya, ya que en este estudio los sesgos y factores de confusión fueron minimizados al evaluar a los pacientes con el mismo personal médico y la misma técnica de laboratorio.

Incluso la Organización Mundial de la Salud clasifica la levotiroxina como medicamento esencial, tanto para niños como para adultos de un mínimo de tres presentaciones: 25, 50 y 100 µg.^{18,19} Sin embargo, en nuestro país, y probablemente en algunos otros países latinoamericanos, las presentaciones de levotiroxina en las entidades de salud públicas están restringidas a solamente 100 µg,⁸ mientras que en las clínicas privadas de nuestro estudio se cuenta con presentaciones de 25, 50, 75, 100 µg.

La dosis recomendada de levotiroxina por las guías actuales debe ser de 1.6-1.8 µg/kg.⁹ Nuestra dosis promedio fue menor a esta; sin embargo, no consideramos los factores que modifican la dosis de levotiroxina. Dada la dificultad en clínicas públicas de dar una tableta con la dosis exacta, se aplican diferentes estrategias para cubrir la dosis prescrita. En la práctica clínica es común que se modifique la dosis en el transcurso de la semana, lo cual es una conducta de riesgo, ya que se confía en la memoria del paciente. En ocasiones también se da más de una pastilla por día, situación que tampoco favorece al apego por parte del paciente.²⁰ Por último, una de las prácticas más difundidas es la de partir las tabletas; sin embargo, la FDA (*Food and Drug Administration*) publicó que no es recomendable partir las pastillas de medicamentos por diferentes razones, como la distribución desigual de la medicina en la tableta partida, la dificultad de algunas pastillas al partir las y que algunas pastillas no son seguras o no fueron hechas para partirse.²¹

En nuestro estudio, la DM2 fue la comorbilidad más frecuentemente asociada, lo cual ya ha sido reportado anteriormente por nuestro grupo.²² Esta asociación no es inocua, dado que es más común que estos pacientes tengan complicaciones, como nefropatía diabética,²³ retinopatía diabética y enfermedad arterial periférica,²³ en comparación con pacientes con HP sin diabetes. Por lo tanto su seguimiento debe ser más estrecho, puesto que la restitución debe ser óptima para minimizar los riesgos de estas patologías. Incluso el perfil tiroideo debe ser un estudio rutinario en el paciente con DM2, máxime si se considera la prevalencia de los nuevos casos de HP diagnosticados y el posible agravamiento de los factores de riesgo clásicos, como la hipertensión y la dislipidemia, que surgen de una disfunción tiroidea no diagnosticada.²⁴

La fortaleza de este estudio recae en que los pacientes fueron atendidos por el mismo personal médico y el laboratorio. Asimismo, las muestras fueron procesadas con la

misma metodología de quimioluminiscencia. En la revisión que llevamos a cabo, este es el primer estudio en nuestro país que compara las múltiples presentaciones de levotiroxina y la restitución adecuada.

Las debilidades de este trabajo se basan en que es un estudio observacional con un muestreo no probabilístico y que debe ser considerado como un estudio piloto. Además, el estudio se realizó en clínicas de segundo nivel. Asimismo, no se han tenido en cuenta otros factores que podrían marcar una diferencia, como el horario de administración, el estatus económico y sociocultural, la presencia de *Helicobacter pylori*, gastritis crónica y otras enfermedades gastrointestinales. Por otro lado, la inferencia obtenida en este trabajo proviene de una información empírica en términos de probabilidad y con este nivel de evidencia no puede ser generalizable al resto de la población. Para este objetivo se requerirían estudios controlados y aleatorizados con mayor poder de muestra que prueben esta hipótesis.

Nosotros proponemos incrementar la educación continua autónoma tanto del paciente como del médico encargado, a fin de proporcionar un tratamiento personalizado. Si estos resultados se reproducen con una

metodología apropiada, se podría proponer a las autoridades administrativas del sector salud la inclusión de las presentaciones esenciales del medicamento en las clínicas públicas o las clínicas que solo cuenten con una presentación de levotiroxina.

Conclusiones

Aproximadamente 40% de los pacientes con HP que son tratados en una entidad pública no reciben la dosis adecuada de levotiroxina. Este número disminuye a 25% en una clínica privada. Sin embargo, en ambas clínicas, el nivel de restitución adecuada es superior a lo reportado en la literatura. A pesar de los factores de apego e inercia clínica, y al ser una inferencia simple, el número de presentaciones podría ser un factor influyente en la restitución adecuada del paciente con HP. Nuestra propuesta requiere la confirmación con la realización de estudios prospectivos adecuados.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la

Referencias

- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al; Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; Jun;57(4):265-91.
- Chakera AJ, Pearce SHS, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2012 Jan;6:1-11.
- De Santillana SP, Medrano Ortiz-de Zárate ME. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Evidencias y Recomendaciones. México: Secretaría de Salud; 2009.
- Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM.* 2011;104(5):395-401.
- Mithal A, Dharmalingam M, Tewari N. Are patients with primary hypothyroidism in India receiving appropriate thyroxine replacement? An observational study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):83-8.
- Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, Samura TA, Berezina TA. The Association of Subclinical Hypothyroidism and Pattern of Circulating Endothelial-Derived Microparticles Among Chronic Heart Failure Patients. *Res Cardiovasc Med.* 2015;4(4):e29094.
- Sun X, Sun Y, Li WC, Chen CY, Chiu YH, Chien HY, et al. Association of Thyroid-stimulating Hormone and Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2015;54(20):2537-44.
- Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro básico y catálogo de medicamentos. México: Consejo de Salubridad General; 2014. Disponible en http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2014/EDICION_2014_MEDICAMENTOS.pdf
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.
- Zacarias AR, Magaña EG, Meguro EN. Manejo del hipotiroidismo congénito con dosis diarias no equitativas de levotiroxina. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2009;17(2):66-70.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk. *JAMA.* 2015 May 26;313(20):2055-65.
- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(May):186-93.
- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract.* 1993;43(368):107-9.
- Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21(8):821-7.
- Vigário PDS, Vaisman F, Coeli CM, Ward L, Graf H, Carvalho G, et al. Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life—a Brazilian multicentre study. *Endocrine.* 2013;44(2):434-40.
- Robertson HM, Narayanaswamy AK, Pereira O, Copland SA, Herriot R, McKinlay AW, et al. Factors contributing to high levothyroxine doses in primary hypothyroidism: an interventional audit of a large community database. *Thyroid.* 2014;24(12):1765-71.
- Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):671-3.
- World Health Organization. WHO Model list of essential medicines. 19th Edition. April 2015. Disponible en http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1
- World Health Organization. WHO Model List of Essential

- Medicines for Children. 19° Edition. April 2015. Disponible en http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1
20. Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SS, Rosenberg N, Schwartz JS. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(16):1471-7.
 21. Food and Drug Administration (FDA). Tablet Splitting: A Risky Practice. 2009.
 22. Tamez-Pérez HE, Martínez E, Quintanilla-Flores DL, Tamez-Peña AL, Gutiérrez-Hermosillo H, Díaz de León-González E. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. *Med Clin (Barc).* 2012;138(11):475-7.
 23. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233.
 24. Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL, Vasconcellos Mde F, Pereira LC Júnior, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):58.

Cómo citar este artículo:

Tamez-Pérez HE, García-de la Cruz G, Garza-Garza LA, Tamez-Peña AL, Hernández-Coria MI, Soni-Duque D. Restitución adecuada en hipotiroidismo primario según las presentaciones de levotiroxina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):255-60.