














Artículo Original

Ensayo Clínico Aleatorizado sobre el Efecto de administración de *Ilex paraguariensis* como infusión (mate o tereré) en la absorción intestinal de levotiroxina sódica

Randomized Clinical Trial on Effect of taking *Ilex paraguariensis* as an infusion (mate or terere) on intestinal absorption of levothyroxine sodium

 Bueno Colman, Elvio¹;  Ruiz Díaz Benítez, Daisy¹;  Benítez García, Aldo¹;
 Palacios, Mafalda¹;  Jiménez, Jorge¹;  Argüello Ayala, Rocío¹;  Fernandez Miranda, Liliana¹;
 Ruiz Díaz Benítez, Dalila²;  Pérez Gayoso, Adriana³;  Pintos Belotto, Misael³;
 Ruiz Díaz Politeo, Oscar⁴;  Cuevas de Villalba, María⁵;  Segovia Cuquejo, Clotilde⁵

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo | Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Neonatología. San Lorenzo | Paraguay.

³Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Cardiología. San Lorenzo | Paraguay.

⁴Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Imagenología. San Lorenzo | Paraguay.

⁵Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Laboratorio Central. San Lorenzo | Paraguay.



Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Bueno Colman E, Ruiz Díaz Benítez D, Benítez García A, Palacios M, Jiménez J, Argüello Ayala R, et al. Ensayo Clínico Aleatorizado sobre el Efecto de administración de *Ilex paraguariensis* como infusión (mate o tereré) en la absorción intestinal de levotiroxina sódica. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2025; 58(3): 43-51.

RESUMEN

Introducción: La absorción de levotiroxina (LT4) se ve afectada por medicamentos y alimentos. El consumo de *Ilex paraguariensis* (IP) como infusión con agua caliente (mate) o con agua fría (tereré) es popular en el Cono Sur. **Objetivo:** Comparar la absorción de LT4 con IP frente a agua simple. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio farmacocinético en voluntarios eutiroideos sanos. Se administraron 1000 µg de LT4 con mate, agua y tereré respectivamente. Se realizaron dosificaciones seriadas de tiroxina total en sangre (TT4), se compararon las concentraciones plasmáticas máximas medias de TT4 (Cmax), tiempo medio para alcanzar la Cmax (Tmax), variación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 24 horas (Δ TSH) y porcentaje estimado de absorción de LT4 (%Abs). El protocolo fue aprobado por Comité de Ética. **Resultados:** Veinte voluntarios completaron el estudio. Las diferencias en Cmax,

Autor correspondiente: Dr. Elvio Dario Bueno Colman. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo | Paraguay. Email: buenoevio@hotmail.com.

Editor responsable:  Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez*,  Dra. Lourdes Talavera*.

*Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de recepción el 15 de abril del 2025; aceptado el 9 de diciembre del 2025.

Tmax y %Abs de LT4 y agua frente a LT4 y mate fueron estadísticamente significativas (Cmax: 17,38µg/dl vs 14,95µg/dl, p=0,02; Tmax: 3hs vs 4,2hs, p=0,03; y %Abs 104,83% vs 76,42%, p=0,05). No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar LT4 y agua frente a LT4 y tereré (Cmax: 16,36µg/dl, p=0,29; Tmax: 4hs, p=0,09; y %Abs 90,76%, p=0,15). En cuanto a ΔTSH, LT4 y agua resultaron en 1,1uUI/ml versus LT4 y mate 1,09uUI/ml (p= 0,96) o LT4 y tereré 1,35uUI/ml (p= 0,31), sin diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** La absorción de LT4 fue menor cuando la administración fue con mate y no con tereré, en comparación con agua.

Palabras clave: levotiroxina, *Ilex paraguariensis*, yerba mate, terere, absorción.

ABSTRACT

Introduction: Absorption of levothyroxine (LT4), is affected by medications and food. The intake of *Ilex Paraguariensis* (IP) as an infusion with hot water (Mate) or with cold water (Terere) is popular in the southern Cone of Latin America. **Objective:** To compare LT4 absorption with IP versus plain water. **Methods and Materials:** A pharmacokinetic study was conducted in healthy euthyroid volunteers. 1000 ug LT4 was administered with mate, plain water and terere respectively. Serial dosages of serum total thyroxine (TT4) were performed, mean maximum plasma concentrations of TT4 (Cmax), mean time to reach Cmax (Tmax), thyroid-stimulating hormone (TSH) variation in 24 hours (Δ TSH) and estimated percentage of LT4 absorption (%Abs) were compared. The protocol was approved by the Ethics Committee. **Results:** Twenty volunteers completed the study. Differences in Cmax, Tmax and %Abs when comparing LT4 and plain water versus LT4 and mate, were statistically significant (Cmax: 17.38ug/dl vs 14.95ug/dl, p=0.02; Tmax: 3hs vs 4.2hs, p=0.03; and %Abs 104.83% vs 76.42%, p=0.05). There were no statistical differences when comparing LT4 and plain water versus LT4 and tereré (Cmax: 16.36ug/dl, p=0.29; Tmax: 4hs, p=0.09; and %Abs 90.76%, p=0.15). Regarding ΔTSH, LT4 and plain water resulted in 1.1uIU/ml versus LT4 and matte 1.09uIU/ml (p= 0.96) or LT4 and terere 1.35uIU/ml (p= 0.31), without statistically significant differences. **Conclusions:** The absorption of LT4 was lower when the administration was with mate and not with terere, compared with plain water.

Keywords: levothyroxine, *ilex paraguariensis*, yerba mate, terere, absorption.

Introducción

La absorción intestinal de levotiroxina (LT4), una hormona sintética indicada para el hipotiroidismo, se ve afectada por medicamentos y alimentos (1-9). El mate y el tereré son formas de ingerir *Ilex paraguariensis* (IP) como infusión con agua caliente y fría respectivamente, bebidas populares en Paraguay y regiones del Cono Sur (10-13). No se han encontrado estudios sobre la absorción de LT4 e IP en la literatura consultada.

El objetivo de este estudio fue evaluar si las infusiones de IP disminuyen la biodisponibilidad

de LT4 utilizando un modelo farmacocinético que compara la absorción de LT4 con mate/tereré frente a agua corriente entre voluntarios adultos eutiroideos sanos.

Materiales y Métodos

Ensayo Clínico Aleatorizado, farmacocinético, controlado y cruzado, con enmascaramiento abierto en el que veinte (20) voluntarios sanos fueron seleccionados por aleatorización según orden de inscripción para participar desde enero hasta junio de 2022. Los principales criterios de inclusión fueron tener más de 18 años y haber firmado el consentimiento

informado. Todos los voluntarios se sometieron a una evaluación inicial (evaluaciones clínicas, laboratorio e imagen) y se determinó que eran eutiroides sanos sin tomar ningún medicamento ni tener antecedentes de patología tiroidea. Los principales criterios de exclusión fueron embarazo o lactancia; alergia a la levotiroxina; intolerancia a la lactosa. Los sujetos fueron excluidos si se obtenía una prueba de embarazo en orina resultaba positiva o indeterminada, o si una prueba de tirotrópina sérica (TSH) resultaba anormal.

Tratamientos

Se administraron 1000 µg de LT4 (Synthroid®, Laboratorios Abbott), una dosis única a la vez, con agua corriente, mate (500 ml, 80-85 °C) y tereré (500 ml, 2-5 °C) con un período de lavado de tres semanas respectivamente (**Figura 1**). Todos siguieron la misma dieta estandarizada por un nutricionista certificado cada día del ensayo. Se utilizó yerba mate, Ilex paraguariensis 100% orgánica, (Itabo®, 38 Agroindustrial Chooló), del mismo lote de fabricación y sin otros compuestos añadidos.

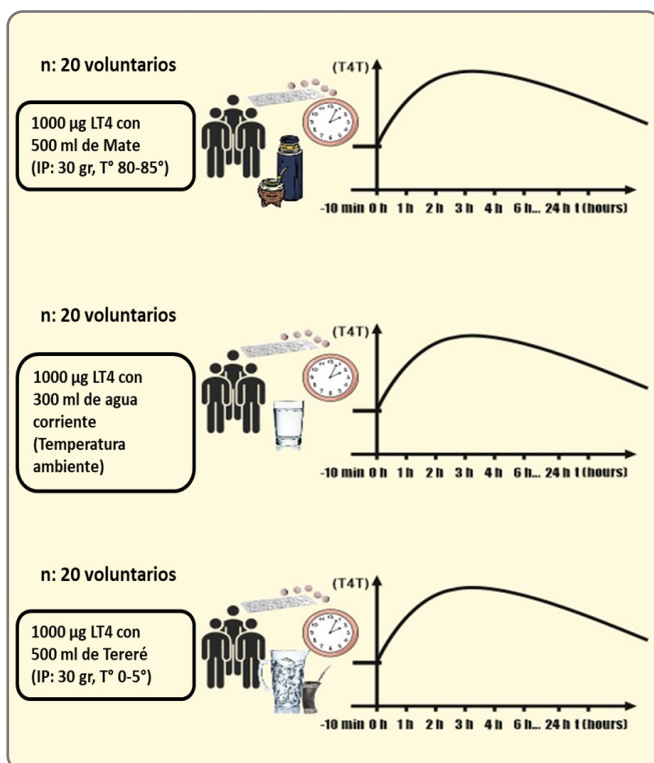


Figura 1. Evaluación de la absorción de levotiroxina con el consumo de mate y tereré en voluntarios eutiroides. n = muestra; LT4 = levotiroxina; T4T = tiroxina total; t = tiempo; IP = preparación de la infusión; T° = temperatura en Celsius; µg = microgramo; gr = gramo; ml = mililitro.

Evaluaciones

Después de la canalización del catéter, se realizaron dosificaciones seriadas a los -10 minutos, 0 horas (hs), 1, 2, 3, 4, 6, 24 hs, de tiroxina total en sangre (TT4), comparando las concentraciones medias de TT4 por hora, concentraciones plasmáticas máximas medias de TT4 (Cmax), tiempo en el que

se alcanzó la Cmax (Tmax), variación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Δ TSH) y porcentaje estimado de absorción de LT4 (%Abs), que se calculó multiplicando el aumento máximo de TT4 (Δ TT4max) por el volumen de distribución (Vd). El volumen de distribución se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) utilizando la siguiente ecuación: $Vd = 0.442 \times IMC$.

Estadística

El tamaño de la muestra se determinó para asegurar suficiente poder para detectar una diferencia clínicamente relevante en el porcentaje estimado de absorción de LT4 (%Abs) entre los grupos que consumen LT4 con agua simple y aquellos que lo consumen con mate o tereré. Basándonos en estudios piloto preliminares y una revisión de la literatura existente, anticipamos una diferencia mínima detectable en %Abs del 15% entre los tratamientos, con una desviación estándar esperada del 20%. Asumiendo un nivel de significancia (α) de 0.05 y apuntando a un poder ($1-\beta$) del 80%, el tamaño de muestra requerido se calculó utilizando la fórmula para comparar medias en dos muestras independientes. Las mediciones de TSH y TT4 en sangre se realizaron utilizando inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Todas las tabletas de Synthroid® utilizadas para el estudio eran del mismo lote de fabricación. Se construyeron valores de área bajo la curva (AUC) para las concentraciones de TT4 en suero contra el tiempo.

Antes de comparar los efectos del tratamiento sobre las concentraciones de TT4 en suero, evaluamos la homogeneidad de las varianzas entre los grupos utilizando la prueba de Levene. Los resultados indicaron que las varianzas eran homogéneas entre los grupos ($p > 0.05$), lo que permitió el uso de la prueba t pareada para comparaciones estadísticas. Para cada participante, se compararon las diferencias en los parámetros farmacocinéticos con mate y tereré respecto al agua corriente. Empleamos pruebas t pareadas para evaluar las diferencias medias en C_{max} , T_{max} , %Abs y ΔTSH asociadas con la ingestión de mate o tereré frente a agua corriente, y se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se inscribieron 42 voluntarios que fueron evaluados según los criterios de inclusión

y exclusión, finalmente incluimos a 20 voluntarios, de manera aleatoria según orden de inscripción, los participantes seleccionados en su totalidad concluyeron el ensayo (**Figura 2**). Edad media de estos $27,8 \pm 0,71$ años, 15 mujeres y 5 hombres, y un IMC promedio de $24,12 \pm 1,99$ Kg/m². La C_{max} con LT4 y agua corriente comparada con LT4 y mate fue de $17,38 \pm 2,75$ µg/dl y $14,95 \pm 2,64$ µg/dl respectivamente ($p=0,02$), mientras que LT4 y agua simple comparada con LT4 y tereré fue de $16,36 \pm 2,46$ µg/dl ($p=0,29$) (**Figura 3**).

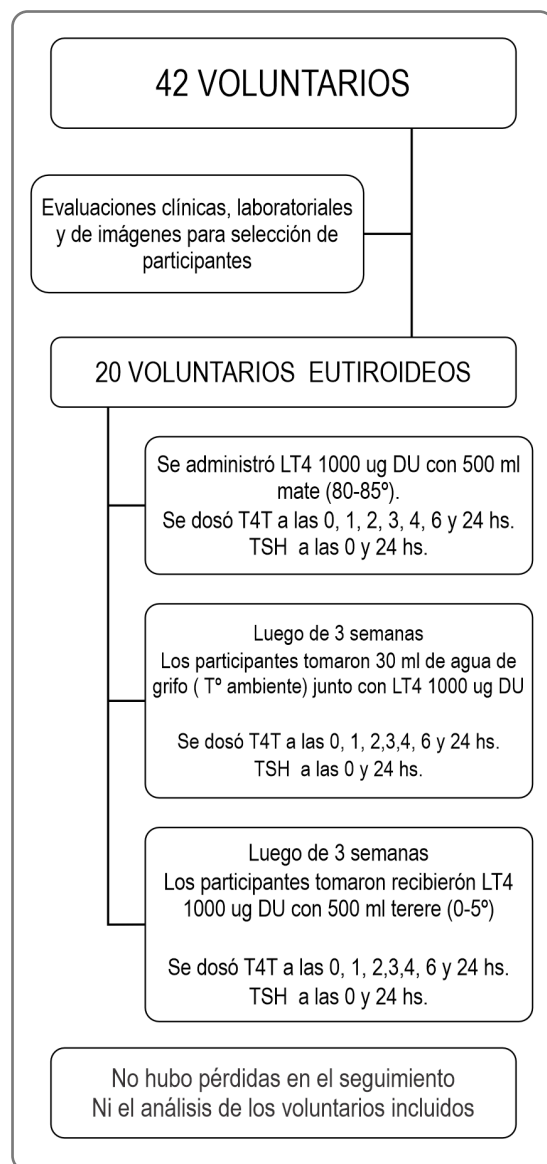


Figura 2. diagrama de flujo de los participantes según CONSORT.

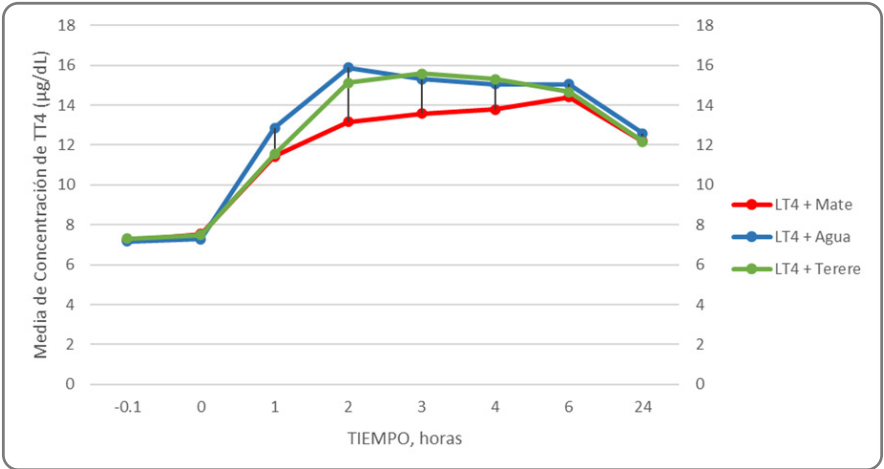


Figura 3. Concentraciones máximas (Cmax) y tiempo para alcanzar la Cmax (Tmax) de tiroxina total en sangre (TT4) y porcentaje de absorción de levotiroxina (LT4) (%Abs) en sujetos voluntarios, FCM UNA-2022. A- Medias de las concentraciones plasmáticas máximas de TT4 (Cmax), la diferencia fue estadísticamente significativa para mate en comparación con agua corriente, no así para tereré en comparación con agua corriente. B- Medias del tiempo para alcanzar la Cmax de TT4 (Tmax), la diferencia fue estadísticamente significativa para mate en comparación con agua corriente, no así para tereré en comparación con agua corriente. C- Medias del porcentaje estimado de absorción de LT4 (%Abs), la diferencia fue estadísticamente significativa para mate en comparación con agua corriente, no así para tereré en comparación con agua corriente.

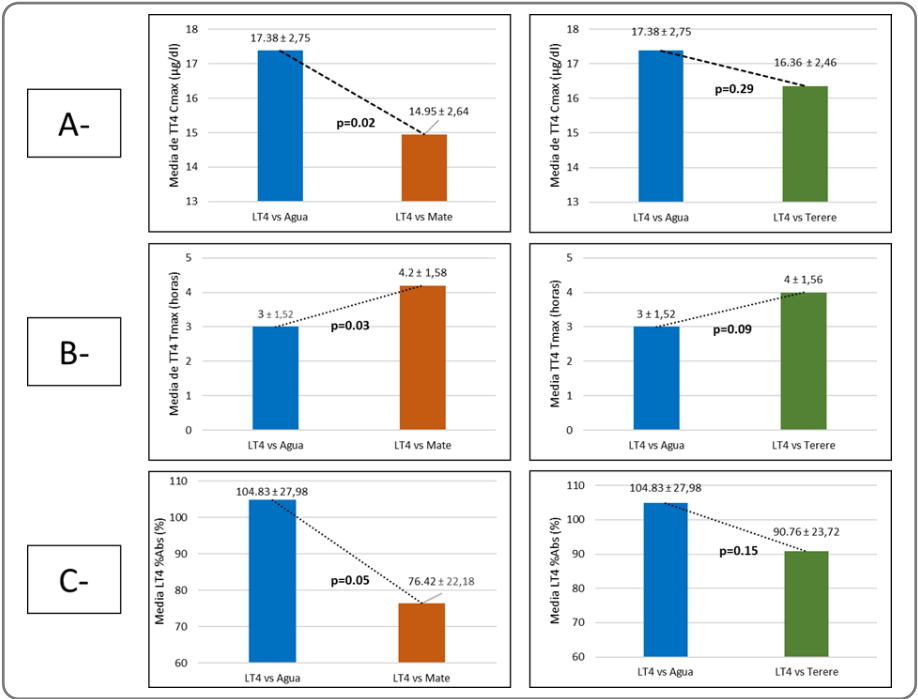


Figura 4. Concentración sérica de TSH antes y después de 24 horas de administración de LT4 en sujetos voluntarios, HCSL-2022. No hubo diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las infusiones de Ilex paraguariensis en comparación con agua corriente. TSH = hormona estimulante de la tiroides; LT4 = levotiroxina

El Tmax con LT4 y agua corriente versus LT4 y mate fue de $3 \pm 1,52$ hs y $4,2 \pm 1,58$ hs respectivamente ($p=0,03$) y comparado con LT4 y tereré fue de $4 \pm 1,56$ hs ($p=0,09$). El %Abs con LT4 y agua corriente fue de $104,83\% \pm 27,98\%$ comparado con LT4 y mate $76,42\% \pm 22,18\%$ ($p=0,05$) y LT4 y tereré $90,76\% \pm 23,72\%$ ($p=0,15$). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para Cmax, Tmax y %Abs al comparar LT4 y agua corriente frente a LT4 y mate, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente

significativas en estas 3 variables al comparar LT4 y agua frente a LT4 y tereré (**Figura 4**).

En cuanto a Δ TSH, al comparar el valor alcanzado con agua corriente fue de $1,1 \pm 0,45$ uIU/ml, mate $1,09 \pm 0,40$ uIU/ml ($p=0,96$), tereré $1,35 \pm 0,92$ uIU/ml ($p=0,31$), no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar LT4 y agua frente a LT4 y mate y LT4 y agua corriente versus LT4 y tereré (**Figura 5**).

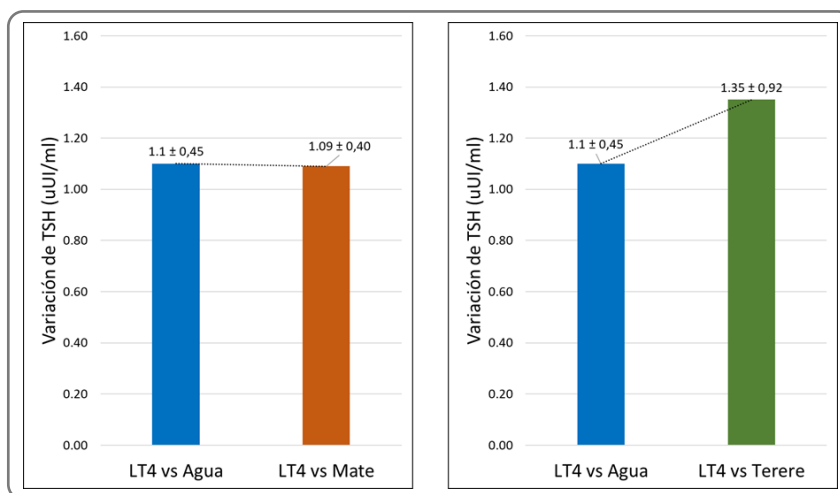


Figura 5. Absorción de tiroxina total en sangre (TT4) después de la ingestión de 1000 µg de levotiroxina oral (LT4) con mate, tereré y agua corriente.

Discusión

Este ensayo clínico experimental con datos pareados observó diferencias significativas en la absorción de LT4 sódica según la infusión de IP con la que se administra el fármaco, siendo menor con mate y no con tereré en comparación con agua corriente. Varios factores, como la edad, peso, cumplimiento terapéutico del paciente, medicamentos como el calcio ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, inhibidores de la bomba de protones ^(3,16), sulfato ferroso ⁽¹⁷⁾, alimentos como el café ^(5,18), leche ⁽⁴⁾, jugo de toronja ⁽¹⁹⁾, además de patologías crónicas y enfermedades malabsorptivas, microbiota intestinal y embarazo, se han relacionado con la disminución de la absorción de LT4 ⁽²⁰⁻²³⁾.

Benegas y col., en 1995, observaron la

falta de disminución de TSH en pacientes que consumían LT4 cerca del desayuno y separando el desayuno una hora del fármaco corroboraron la mejora en los objetivos terapéuticos, coincidiendo con las observaciones de Wenzel, en 1977 ⁽²⁴⁾.

En 1993, en un ensayo realizado se determinó que el consumo de varios suplementos de fibra (salvado de avena, fibra de soja y cáscara de ispágula) redujo la biodisponibilidad de LT4 en 13 pacientes con hipotiroidismo, explicando la disminución en la absorción del fármaco por un mecanismo de adsorción. Sin embargo, Chiu y Sherman evaluaron la influencia de la administración de 3,4 gramos de cáscara de ispágula en la absorción de 600 µg de

levotiroxina y, después de verificar que la cantidad de fármaco absorbido, determinada durante las 6 horas posteriores a la ingestión, solo disminuyó en un 9%, concluyendo que esta fibra no causa malabsorción de levotiroxina ⁽²⁵⁾. Se puede deducir que la absorción del fármaco depende no solo del ayuno sino de otros factores en el lumen intestinal. LT4 es poco soluble en agua y su captación depende de transportadores transmembrana, de los cuales se ha informado que OATP-A y OATP-E se expresan en la pared intestinal, lo que podría estar involucrado en la absorción de LT4 ⁽²⁶⁻²⁷⁾.

En el presente estudio, se observó una disminución estadísticamente significativa en la absorción de LT4 administrada con mate en comparación con la administración con agua corriente. Sin embargo, este fenómeno no se replicó cuando se administró LT4 con tereré. Si esto se debe a la activación de compuestos inhibidores de la absorción por el aumento de la temperatura en la infusión o es un efecto de la temperatura "per se" es una cuestión que merece una mayor investigación.

Las xantinas encontradas en IP incluyen teofilina (1,3-dimetilxantina), teobromina (3,7-dimetilxantina) y cafeína (1,3,7-trimetilxantina). Esta última, en concentraciones más altas, del 1% al 2% del peso seco, seguida de la teobromina, del 0,3% al 0,9% del peso seco. La concentración de cafeína en la infusión caliente de IP es de aproximadamente 78 mg de cafeína en 1 taza de té (aproximadamente 150 ml), en comparación con el café, esta es una cantidad de consumo de cafeína muy similar, aproximadamente 85 mg por taza. Sin embargo, el volumen habitual de consumo de mate preparado en el método tradicional puede presentar ingestas de alrededor de 1000 ml, resultando en 520 mg o más de cafeína total ⁽²⁸⁾. Un estudio publicado en 2021 en el 6º encuentro de investigadores de la Sociedad Científica del Paraguay, realizó el análisis de varias infusiones de IP de producción nacional a diferentes temperaturas y encontró una mayor concentración de ciertos

oligoelementos cuando la infusión se toma como mate en comparación con tereré (hierro $1,98 \pm 0,14$ mg / 100gr de IP vs $0,12 \pm 0,03$ mg / 100gr de IP; manganeso $2,31 \pm 0,6$ mg/100gr de IP vs $1,77 \pm 0,8$ mg/100gr de IP; potasio $93,5 \pm 10,8$ mg/100gr de IP vs $64,6 \pm 24,4$ mg/100gr de IP; sodio $1,52 \pm 1,12$ mg/100gr de IP vs $0,87 \pm 0,37$ mg/100gr de IP) ⁽²⁹⁾. Estas diferencias en la composición en las formas de infusión responderían inicialmente a las preguntas planteadas en el párrafo anterior.

Otro factor observado en el presente estudio es la variación con respecto a la velocidad de ingesta de las infusiones. Cuando se administró mate, el consumo promedio de 500 ml fue en aproximadamente 30 a 40 minutos, y para tereré esto se redujo a entre 15 y 20 minutos, esta variabilidad podría ponderarse al cambio de absorción coincidiendo con las otras variables medidas.

Entre las fortalezas del estudio se podría citar haber estandarizado la dieta para todos los participantes bajo la dirección de un nutricionista certificado, para evitar variaciones relacionadas con diferencias en la ingesta durante el período de medición y haber utilizado yerba orgánica sin agregados que pudieran alterar la interpretación de los datos, considerando que hay una variedad de yerba comercialmente disponible con diferentes contenidos añadidos como saborizantes.

Como limitaciones del estudio, esta fue una muestra pequeña y sujetos sanos, por lo que no se extrapola estrictamente a personas con hipotiroidismo con otras comorbilidades. Sin embargo, es presumible que estos resultados podrían reproducirse incluso en mayor proporción en la población con la patología.

A partir de estos hallazgos se sugiere continuar con las investigaciones y trasplantarlos a estudios prospectivos en pacientes con hipotiroidismo, de manera a poder dar recomendaciones sobre las infusiones de IP a la población que consume LT4. Sin embargo, se podría considerar monitorear cuidadosamente a los sujetos que toman mate y levotiroxina

concomitante para detectar cambios en las pruebas de función tiroidea. Si se produce tal cambio, sería aconsejable separar la ingestión de la infusión y la levotiroxina ⁽³⁰⁻³²⁾.

A partir de nuestros hallazgos, una conducta razonable sería monitorear cuidadosamente a los sujetos que toman mate concomitantemente con LT4 para detectar fluctuaciones en los niveles de tirotrópina e incluso aconsejar separar la ingestión de infusiones y levotiroxina de la misma manera que se hace con cualquiera de los otros productos previamente estudiados.

El hábito de consumir IP en forma de infusiones, tereré y mate en Paraguay, y mate especialmente en Argentina, Uruguay y Brasil es parte de la cultura ancestral de los países de la región y es una práctica generalizada en poblaciones de todos los niveles socioeconómicos. Dado que el hipotiroidismo es una enfermedad endocrinológica muy común, nuestros datos son de interés para la salud pública con miras a optimizar el tratamiento de los pacientes afectados por este problema.

En conclusión, en este ensayo clínico de voluntarios sanos, se encontró que la absorción de LT4 fue menor cuando la administración fue con la ingesta de mate y no así cuando se administró con tereré, en comparación con la administración con agua simple. Por lo tanto, estos datos son de interés para optimizar el tratamiento del hipotiroidismo en regiones del mundo donde existe esta costumbre.

Consideraciones Éticas

Se respetó los principios de autonomía y justicia, al momento de la selección de la población accesible, no se hizo discriminación de ningún tipo, durante el ensayo, los participantes podían retirarse del estudio al momento que así lo solicitase. Se respetó el principio de no maleficencia, todos los participantes electos ingresaron al protocolo previa exhaustiva evaluación clínica de los mismo, las dosis de LT4 utilizada en el ensayo se encuentra por lejos de las dosis

tóxicas descriptas en la bibliografía. No se ha observado intoxicaciones con dosis menores 5 mg, para llegar al límite de toxicidad, se ha de ingerir entre 30-40 veces la dosis diaria ^(30,31,32).

Los procedimientos de estudio y consentimiento fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. Los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito antes de ingresar al estudio.

Se realizó registros de los estudios realizados durante el ensayo en el Sistema de Información en Salud (HIS), del Hospital de Clínicas dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

Contribución de los autores: Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito y se hacen responsables de todos los aspectos del trabajo, asegurando que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de Financiación: Fondo de Investigación del Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción; autores del ensayo.

Agradecimientos: Agroindustrial Chololó, Yerbatera Itabó, Asunción, Paraguay; voluntarios del estudio clínico; Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay; Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay; Dr. Adrian Medina-Vera, Paraguay.

Referencias Bibliográficas

1. Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. J Clin Endocrinol Metab. 1970;30(6):798-9. doi: 10.1210/jcem-30-6-798.
2. 2. Abi-Abib RC, Vaisman M. É necessário aumentar a dose de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo que usam omeprazol? Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(7):731-6. doi: 10.1590/0004-2730000002997.
3. 3. Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O. Concomitant Use of Levothyroxine and Proton Pump Inhibitors in Patients with Primary Hypothyroidism: a Systematic Review. J Gen Intern Med 2021;36(6):1726-33. doi: 10.1007/s11606-020-06403-y.
4. 4. Chon DA, Reisman T, Weinreb JE, et al. Concurrent

- Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. *Thyroid* 2018;28(4):454-7. doi: 10.1089/thy.2017.0428.
5. 5. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18(3):293-301. doi: 10.1089/thy.2007.0222.
6. 6. Wegrzyn NM. Malabsorption of L-T4 Due to Drip Coffee: A Case Report Using Predictors of Causation. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(7):1073-5; doi: 10.1016/j.jand.2016.02.016.
7. 7. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on levothyroxine absorption. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;63(3):337-41. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02433.x.
8. 8. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3):206. doi: 10.3390/ph14030206.
9. 9. Benvenga S. L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:1-10. doi: 10.3389/fendo.2020.607446.
10. 10. Dellacassa E, Bandoni A. El mate. *Rev Fitoter* 2001;1(4):269-78.
11. 11. Dellacassa E, Cesio V, Vázquez A, et al. Yerba mate. Historia, uso y propiedades. *Rev Asoc Quím Farm Urug.* 2007;51:16-20.
12. 12. Ríos F. Efectos de la *Ilex paraguariensis* (yerba mate) en el electroencefalograma y en procesos cognitivos asociados a la percepción, atención y memoria ;monografía. Montevideo: Universidad de la República; 2019. doi: 10.26438/21011.
13. 13. Capdevila R. El tereré es patrimonio cultural de la humanidad. UNESCO; 2020. Disponible en: <https://www.unesco.org/es/articles/el-tereré-es-patrimonio-cultural-de-la-humanidad>.
14. 14. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2001;11(10):967-71. doi: 10.1089/105072501753211046.
15. 15. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid* 2011;21(5):483-6. doi: 10.1089/thy.2010.0296.
16. 16. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007;13(4):345-9. doi: 10.4158/EP.13.4.345.
17. 17. Shakir KM, Chute JP, Aprill BS, et al. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South Med J* 1997;90(6):637-9; doi: 10.1097/00007611-199706000-00011.
18. 18. Belayneh A, Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs : A Review. *Biomed Res Int* 2020 ;2020:7909703. doi: 10.1155/2020/7909703.
19. 19. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(3):337. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02433.x.
20. 20. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs RD.* 2016;16(1):53-68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
21. 21. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
22. 22. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, et al. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. *Eur Endocrinol* 2013;9(1):40-7. doi: 10.17925/EE.2013.09.01.40
23. 23. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. *Endocr Pract* 2010;16(1):71-9. doi: 10.4158/EP09257.OR.
24. 24. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 1995;5(4):249-53. doi: 10.1089/thy.1995.5.249.
25. 25. Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid* 1998;8(8):667-71. doi: 10.1089/thy.1998.8.667.
26. 26. Van Der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 2010;44(1):1-11. doi: 10.1677/JME-09-0042.
27. 27. Schweizer U, Johannes J, Bayer D, et al. Structure and Function of Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters. *Eur Thyroid J.* 2014;3 (3):143-53. doi: 10.1159/000367858.
28. 28. Heck CI, De Mejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): A comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci.* 2007;72(9):R138-51. doi: 10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x.
29. 29. Mereles L, Caballero S, Eva C, et al. Bebidas a base de yerba mate nacional: propiedades nutricionales, estimulantes y antioxidantes. In: VI Encuentro de Investigadores de la Sociedad Científica del Paraguay; 2021; Asunción.
30. 30. De Luis DA, Abad L, Aller R, González-Sagrado M, Dueñas A. Intoxicación con levotiroxina: Manifestaciones clínicas y manejo terapéutico. *An Med Interna.* 2004;21(1):39.
31. 31. Tunget CL, Clark RF, Turchen SG, Manoguerra AS. Raising the decontamination level for thyroid hormone ingestions. *Am J Emerg Med.* 1995;13(1):9-13. doi: 10.1016/0735-6757(95)90231-7.
32. 32. Tiara D, Masruhim MA. Ficha técnica. Samarinda (ID): Laboratorium Penelitian dan Pengembangan FARMAKA Tropis, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman; 2016. p. 5-24.