Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 10 Noviembre 2017 14:08
Escrito por: Endoweb
Visitas: 21583

Hipotiroidismo inducido por fármacos

Hipotiroidismo inducido por fármacos. Leonardo F. L. Rizzo, Daniela L. Mana, Héctor A. Serra. Medicina (Buenos Aires) 2017; 77: 394-404

El eje tiroideo es particularmente proclive a sufrir interacciones con una gran variedad de drogas y sustancias naturales, cuya lista aumenta año tras año. Influyen sobre todos los aspectos de la fisiología tiroidea y la farmacología hormonal. Es importante entonces reconocerlas con el objeto de evitar fracasos terapéuticos, terapias innecesarias o diagnósticos falaces.

HIPOTIROIDISMO INDUCIDO POR FÃ•RMACOS

Inhibición de la síntesis y/o liberación de las hormonas tiroideas

1- Yodo y fármacos que lo contienen:

Las principales acciones del exceso de yodo sobre la tiroides son:

- Disminución del transporte de yoduro
- Disminución de la oxidación y organificación del mismo (efecto Wolff-Chaikoff)
- Bloqueo rápido de la liberación de hormonas tiroideas por inhibición de la actividad lisosomal intratiroidea, impidiendo así la hidrólisis de la tiroglobulina
- Inmunoestimulación
- Disminución de la vascularización tiroidea

La ingesta excesiva de yodo incrementa el riesgo de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea. La célula tiroidea tiene varias funciones autorregulatorias que la protegen contra un incremento abrupto del nivel sérico de yoduro. En presencia de altas concentraciones, disminuye la oxidación del mismo y la formación de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Este efecto es habitualmente temporario en sujetos normales, produciéndose un fenómeno de “escape” en aproximadamente dos semanas. La eficiencia del transportador de yoduro (simportador de sodio/yoduro o NIS) disminuye durante unas pocas semanas,

Phoca PDF

restaurándose así el pool intratiroideo de yoduro con la consiguiente normalización de la síntesis hormonal.

En sujetos normales la exposición a dosis farmacológicas de yodo produce normalmente un leve y transitorio descenso en los niveles de hormonas tiroideas. En presencia de una menor reserva tiroidea (tiroiditis autoinmune-bocio), el escape al efecto Wolff-Chaikoff fracasa y sobreviene el hipotiroidismo.

En sujetos eutiroideos (especialmente niños y ancianos) una exposición aguda (tomografía computada con contraste) o prolongada al yodo (vía tópica o sistémica) puede ocasionar hipotiroidismo que se resuelve con su suspensión. Debido que el yodo atraviesa fácilmente la placenta, puede inducir bocio e hipotiroidismo fetal. La aplicación vaginal de yodo-povidona durante el parto, o el uso tópico de desinfectantes en neonatos, pueden también promover hipotiroidismo neonatal transitorio.

La exposición a compuestos yodados se refleja también en alteraciones en las pruebas de laboratorio:

- Aumento de TSH
- Descenso de los niveles de las hormonas tiroideas (HT)
- Aumento de la yoduria en 24 hs

Estas alteraciones se normalizan 2-3 semanas tras la suspensión del tratamiento, a excepción de los agentes de contraste y la amiodarona.

Agentes de contraste yodados

Se emplean para una gran variedad de estudios por imágenes, tales como angiografía (incluyendo arteriografía cerebral), venografía, pielografía, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, mielografía, y tomografía computada, entre otros.

Los preparados hidrosolubles de uso diagnóstico y para angioplastia contienen 30 a 60% de yodo.

Alrededor del 20% de los pacientes (sin patología tiroidea previa) puede desarrollar disfunción

Phoca PDF

tiroidea (hipo e hipertiroidismo) post-administración de contraste yodado.

En pacientes sometidos a estudios contrastados, es recomendable esperar dos meses antes de administrar radioyodo (diagnóstico o terapéutico). **Es aconsejable descartar patología tiroidea antes de indicar un estudio radiocontrastado en especial en niños, adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal.**

Amiodarona

Existe una semejanza estructural entre la amiodarona, su principal metabolito, desetilamiodarona (DEA), y las hormonas tiroideas, comportándose como un agonista parcial de las mismas ya que ejerce una actividad agonista en tejidos como la hipófisis y antagonista en el corazón.

Cada comprimido de 200 mg de amiodarona contiene alrededor de 75 mg de yodo, por lo que una dosis de 200 a 600 mg/día libera durante su metabolismo hepático 7 a 21 mg de yodo inorgánico a la circulación sistémica. Esto representa un aporte 50 a 100 veces superior a la ingesta diaria recomendada de yodo de 150 a 250 µg. La droga se deposita en tejido adiposo, hígado, tejido conjuntivo, músculo cardíaco y esquelético, y la propia glándula tiroides. Por su extensa acumulación tisular, el efecto del fármaco persiste meses a años luego de su suspensión.

Las acciones de la amiodarona sobre el eje tiroideo están relacionadas con su contenido de yodo (ya descriptas anteriormente) y con la amiodarona en sí misma.

La amiodarona inhibe la actividad *DI* en tejidos periféricos lo que resulta en un descenso en las concentraciones séricas de T_3 del 30% y a un incremento en los niveles de T_4 del 20 al 40% y de T_3 reversa del 20%. Por su parte la inhibición de la actividad *DII* a nivel pituitario es responsable del aumento de los niveles séricos de TSH.

La amiodarona además disminuye el transporte intracelular de T_4 y la unión de la T_3 a sus receptores nucleares.

El hipotiroidismo inducido por amiodarona (HIA) aparece generalmente dentro de los primeros 6 a 18 meses de tratamiento. Es más frecuente en mujeres, ancianos, en sujetos con autoinmunidad pre-existente y en áreas con ingesta suficiente de yodo. Se observa en cerca del 5 al 25% de los pacientes tratados, y suele ser secundario a la presencia de una menor

Phoca PDF

reserva tiroidea, debido a tiroiditis autoinmune subyacente, tratamiento con ^{131}I o cirugía tiroidea. Es interesante señalar que el HIA no depende de las dosis administradas de amiodarona. El HIA no remite espontáneamente si se continúa el tratamiento con amiodarona. En pacientes con función tiroidea previa normal, la interrupción del fármaco promueve una recuperación a los 2 a 4 meses en el 60% de los casos. En el 40% restante puede persistir durante 5 a 8 meses más. En pacientes con disfunción tiroidea previa, el hipotiroidismo persistirá aún después de interrumpida la amiodarona, requiriendo tratamiento crónico con levotiroxina.

En cualquiera de los escenarios, no es necesario suspender la amiodarona en presencia de hipotiroidismo.

La amiodarona puede inducir también una tiroiditis destructiva por daño citotóxico directo sobre el tejido tiroideo provocando una tirotoxicosis. En alrededor de un 15% de los casos sobreviene posteriormente un hipotiroidismo.

En síntesis, el monitoreo de la función tiroidea debe realizarse en todo paciente pasible de tratamiento con amiodarona; es conveniente efectuarlo antes de iniciar el tratamiento, requiriendo un control periódico posterior al mes, a los 3 meses y luego cada 6 meses.

2- Litio

El litio se concentra en la tiroides en una relación 3 a 4 veces mayor que en plasma. Aumenta el contenido intratiroideo de yoduro, inhibe el acoplamiento de las yodotirosinas y bloquea la liberación de las hormonas tiroideas. La inhibición de la secreción de las hormonas tiroideas promueve una mayor secreción de TSH lo que resulta en un aumento del volumen tiroideo. Adicionalmente, induciría alteraciones en la señalización del IGF-1, de otras tirosina kinasas y de la señal Wnt/beta-catenina favoreciendo la proliferación celular y bociogénesis. La prevalencia de hipotiroidismo inducido por litio varía del 6 al 62%, siendo la variedad subclínica la más frecuente. **El tratamiento del hipotiroidismo no requiere la suspensión del litio y se trata con levotiroxina en dosis usuales. Antes de iniciar tratamiento con litio es aconsejable efectuar un control tiroideo, y luego repetirlo cada 6-12 meses.**

3- Minociclina

Si bien la pigmentación negra de la tiroides se ha considerado patognomónica de la ingestión crónica de minociclina, otras tetraciclinas como la doxiciclina pueden inducirla en tratamientos

Phoca PDF

de tan sólo 12 días. Esta pigmentación puede afectar incluso otros tejidos como piel, escleróticas, hueso, dientes, mucosa gingival, uñas. El pigmento negro e insoluble surge de la oxidación de la minociclina mediada por la peroxidasa tiroidea. La minociclina también puede inhibir la función tiroidea y tener efectos bociogénicos.

Mecanismos inmunológicos

El IFN alfa activa una serie de señales intracelulares que incluyen a las vías JAK-STAT, CRK, IRS y MAP-kinasa estimulando la transcripción de proteínas específicas responsables de mediar sus efectos inmunomoduladores antitumorales. Así, aumenta la expresión de proteínas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, lo cual conduciría a una mayor exposición de autoantígenos potenciando el daño tiroideo. Uno de los efectos colaterales más comunes es la tiroiditis, descripta en el 20-40% de los casos, de los cuales el 5 al 20% evolucionan con disfunción tiroidea. Estas complicaciones surgen en cualquier momento del tratamiento, incluso a los 6 meses de interrumpido y son más frecuentes en el sexo femenino. El hipotiroidismo persistente es frecuente una vez suspendido el IFN alfa.

Dada la frecuencia de complicaciones tiroideas en pacientes que reciben IFN alfa sería recomendable solicitar un perfil tiroideo con anticuerpos antitiroideos previo al inicio del tratamiento. Los pacientes con hepatitis C son más vulnerables a desarrollar tiroiditis autoinmune y no autoinmune inducida por IFN alfa ya que existiría un fenómeno de mimetismo molecular entre el virus y antígenos tiroideos.

El tratamiento del hipotiroidismo inducido por IFN alfa necesita un monitoreo periódico (cada 2 a 3 meses), debido a que la disfunción es progresiva, requiriendo ajustes de las dosis de reemplazo. Otras citokinas que pueden inducir o exacerbar una tiroiditis autoinmune son el interferón beta y la interleukina-2.

Tiroiditis inducidas por fármacos

Las tiroiditis inducidas por fármacos se producen por distintos mecanismos. El más común es un proceso inflamatorio / destructivo. Cursan con una fase inicial de tirotoxicosis por liberación masiva de hormonas tiroideas a la circulación. Tras esta fase se observa hipotiroidismo, que puede ser transitorio de producirse una reparación *ad integrum* del tejido tiroideo, o definitivo. En otros casos se deben a la inducción de mecanismos inmunológicos o por bloqueo del

Phoca PDF

receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) como ocurre con los Inhibidores tirosín-kinasa (ITK). Los mecanismos de tiroiditis inducidas por fármacos pueden resumirse en:

- Citotóxico (no autoinmune)
- Inmunológicos
- Isquémica por bloqueo del VEGFR (factor de crecimiento del endotelio vascular)
- Mixtos

Los ITK son moléculas pequeñas, análogas del ATP, que impiden la fosforilación de proteínas de señalización celular esenciales para la proliferación y sobrevida de las células tumorales.

Si bien el empleo de estos fármacos se ha focalizado inicialmente en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal y carcinoma renal, actualmente algunos de ellos están aprobados para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides metastásico (lenvatinib, sorafenib) y del cáncer medular de tiroides (vandetanib y cabozantinib). Otros ITK responsables de inducir hipotiroidismo en distintos casos publicados son el sunitinib, sorafenib, cabozantinib, vandetanib, lenvatinib, etc. **Actualmente la incidencia de hipotiroidismo inducido por ITK se estima en más del 50% de los casos.**

Los ITK promueven hipotiroidismo a través de varios mecanismos, siendo los más relevantes:

- Tiroiditis isquémica producto de una marcada regresión capilar por bloqueo del VEGFR (factor de crecimiento del endotelio vascular)
- Mayor metabolismo de las HT por inducción microsomal hepática y de *DIII*

Otras acciones de los ITK sobre la tiroides son: inhibición de la organificación del yoduro, inhibición de la peroxidasa, bloqueo de la captación de yoduro, autoinmunidad tiroidea y alteración de la absorción intestinal y de la reabsorción enterohepática de levotiroxina. Alrededor del 30-35% de los pacientes tratados con ITK presentan elevaciones transitorias de TSH no requiriendo tratamiento. En consecuencia es aconsejable realizar control tiroideo basal, luego cada 4 semanas durante 4 meses, y finalmente cada 2-3 meses durante el tratamiento con ITK.

Hipotiroidismo secundario/central inducido por drogas

Inhibición de la síntesis de TSH

Phoca PDF

1- Bexaroteno

El bexaroteno es un compuesto sintético que representa una nueva subclase de retinoides que activan los receptores X retinoides (RXR). Se emplea en el tratamiento del linfoma cutáneo a células T; y provoca hipotiroidismo central por supresión de TSH en el 90% de los casos. El bexaroteno, al igual que T_3 y el ácido 9-cis-retinoico, provoca *in vitro* una supresión del promotor del gen de la subunidad beta de la TSH de alrededor de un 50%, y estimula también el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, por inducción de las glucuronil y sulfo transferasas. Así, los pacientes con hipotiroidismo inducido por bexaroteno suelen requerir dosis más altas de reemplazo hormonal (hasta dos veces más). El hipotiroidismo aparece a los pocos días de iniciado el tratamiento y todos los pacientes recuperan la función del eje tiroideo luego de suspenderlo. Este efecto no se observa con el ácido 13-cis retinoico o isotretinoína, empleado en el acné severo.

2- Análogos de la somatostatina (SSA)

Con relación al eje tiroideo, los análogos de la somatostatina han demostrado eficacia terapéutica en pacientes con síndrome de resistencia pituitaria a las hormonas tiroideas y con tirotropinomas. La administración de somatostatina a voluntarios sanos disminuye tanto la frecuencia como la amplitud pulsátil de TSH. El uso prolongado de análogos de la somatostatina reduce la TSH y su respuesta al estímulo con TRH, sin afectar los niveles séricos de HT. En una revisión sobre análogos de la somatostatina en acromegalia, se describe una incidencia del 2% de hipotiroidismo central. Si bien los SSA suprimen la TSH mediante una acción directa sobre los tirotropos, estos efectos serían fundamentalmente transitorios y no promueven habitualmente la aparición de hipotiroidismo central.

3- Glucocorticoides y dopamina

La hidrocortisona, en niveles fisiológicos, juega un papel importante en la variación diurna de TSH con valores más bajos por la mañana y más altos por la noche. Esto explica porqué los niveles de TSH están elevadas en pacientes con insuficiencia adrenal no tratada. Los glucocorticoides en dosis elevadas suprimen la TSH tanto en sujetos normales como hipotiroideos. La administración prolongada de dosis altas de glucocorticoides no ocasiona usualmente un hipotiroidismo central. Publicaciones sugieren la presencia de hipotiroidismo

Phoca PDF

central en pacientes con microadenomas corticotropos producto de la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo inducido por el exceso de cortisol.

La dopamina y sus agonistas como la bromocriptina suprimen la secreción de TSH a través la activación de sus receptores D_2. La administración de dopamina o derivados, dobutamina y dopexamina, si bien provoca dificultades en la interpretación de los niveles séricos de TSH, no induce hipotiroidismo central. Si se utilizan métodos ultrasensibles, que detectan niveles de TSH en el rango de 0.01 mUI/mL, los valores de TSH bajo tratamiento con estos fármacos están usualmente entre 0.08 a 0.4 mUI/mL, a diferencia de lo observado en el hipertiroidismo (TSH menor de 0,01 mUI/mL).

Mecanismos inmunológicos

1- Anticuerpos anti-CTLA-4

Los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 se emplean en el tratamiento de varias neoplasias, entre ellas el melanoma y carcinoma renal metastásicos. La administración de ipilimumab o tremelimumab puede inducir el desarrollo de hipofisitis linfócitica aguda con panhipopituitarismo, siendo el hipotiroidismo central la deficiencia más frecuente (90% de los casos). La hipofisitis se describe en el 4 al 6% de los pacientes tratados con ipilimumab, siendo la cefalea el síntoma de presentación más frecuente. Es más común en el varón, con edad promedio de 60 años y suele presentarse a los 2 a 4 meses de iniciado el tratamiento, típicamente después del tercer ciclo. La resonancia nuclear magnética puede orientar al diagnóstico de hipofisitis revelando agrandamiento hipofisario con aumento del diámetro longitudinal, engrosamiento del tallo, convexidad supraselar y señal hiperintensa heterogénea. La hipofisitis inducida por ipilimumab se destaca por la ausencia generalmente de diabetes insípida a diferencia de la hipofisitis autoinmune gestacional o posparto. El ipilimumab puede afectar también la función tiroidea (aunque con menor frecuencia) y se ha asociado también con insuficiencia adrenal primaria.

2- Anticuerpos anti-PD-1

La hipofisitis inducida por anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) o anti-PD-L1 es mucho más rara, con menos de 20 casos descriptos. Por el contrario, la incidencia de alteraciones tiroideas postratamiento es más común y ocurre en el 5-10% de los pacientes.

Phoca PDF

Interferencia en el tratamiento del hipotiroidismo

Ciertas drogas pueden disminuir la absorción intestinal de la levotiroxina, alterar su transporte y/o el metabolismo de la misma.

Drogas que disminuyen la absorción de levotiroxina

Se absorbe aproximadamente el 62-82% de la levotiroxina administrada por vía oral, dentro de las primeras 3 horas de la ingesta, principalmente en yeyuno e íleon. La absorción de la misma es mayor cuando se administra en ayunas, lo que refleja la importancia de la acidez gástrica en este proceso. **En los hipotiroideos que reciben tratamiento con levotiroxina, una gran variedad de fármacos y sustancias dietéticas alteran su absorción.** La colestiramina, el colestipol y el colesevelam son resinas de unión de ácidos biliares son potentes inhibidoras de la absorción de las hormonas tiroideas. Dada su potente acción, la colestiramina se ha empleado para el tratamiento del hipertiroidismo exógeno y hay quienes proponen su uso combinado con metimazol, para un más rápido control del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Otras drogas con capacidad de alterar la absorción intestinal de la levotiroxina son sucralfato, hidróxido de aluminio, inhibidores de la bomba de protones, sales de hierro, carbonato de calcio, laxantes y antiácidos que contengan magnesio.

Se ha descripto menor absorción de la levotiroxina con la administración concomitante de poliestireno de sulfato de sodio (resina de intercambio iónico que se emplea en la hiperkalemia), sevelamer y carbonato de lantano (quelantes del fósforo), cromo, raloxifeno, orlistat y los inhibidores de la tirosín kinasa.

La interacción de ciertas sustancias dietéticas con la hormona tiroidea ha adquirido una importancia creciente, debido al gran consumo de salvado y fibras con el desayuno. El salvado inhibe en forma importante la absorción intestinal de levotiroxina siendo conveniente separar por varias horas la ingesta del mismo con la toma de la hormona. Los preparados nutritivos de soja también alteran la absorción intestinal de las HT. Se ha descripto una disminución en la absorción de la levotiroxina con la ingesta concomitante de hierbas medicinales, pasas de ciruela y café espresso.

Phoca PDF

Se podrán evitar estas interacciones dejando transcurrir 4 a 6 horas entre la toma de la hormona y los medicamentos y sustancias mencionados

Cabe finalmente mencionar que la vitamina C aumentaría la absorción de la levotiroxina, por lo que, en situaciones especiales como gastritis, puede ser beneficioso la toma concomitante de ambos medicamentos.

Drogas que alteran el transporte y metabolismo de la levotiroxina

Más del 99% de las HT circulan unidas a proteínas de transporte. La TBG (Globulina Transportadora de las HT) representa la principal proteína transportadora y la más frecuentemente afectada por los fármacos, pudiendo modificar las concentraciones séricas totales de las hormonas tiroideas sin comprometer el estado eutiroideo del paciente, ya que las fracciones libres no se modifican.

Los estrógenos incrementan la síntesis hepática de TBG así como su glicosilación, retardando su aclaramiento y aumentando su concentración sérica. Este aumento es dosis dependiente y los niveles de T_4 total aumentan entre 20 a 35%. **En ocasiones podría ser necesario un aumento de la dosis de reemplazo tiroideo en mujeres posmenopáusicas hipotiroideas bajo estrogenoterapia. Lo mismo puede observarse con la administración de anticonceptivos orales.** Estos cambios suelen observarse dentro de las 6 semanas de iniciada la estrogenoterapia y alcanza su máximo efecto a las 12 semanas. **Recomendamos evaluar la función tiroidea a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento con estrógenos por vía oral para ajustar la dosis de levotiroxina.** Estos cambios no se observan con estrogenoterapia por vía transdérmica, debido a la ausencia del primer paso hepático. En síntesis, en mujeres hipotiroideas que requiriesen terapia de reemplazo estrogénica, la vía transdérmica sería más aconsejable.

La interrupción del tratamiento estrogénico o la caída en los niveles de estrógenos durante la menopausia ejercen el efecto opuesto en mujeres hipotiroideas bajo tratamiento con levotiroxina, necesitando disminuir la dosis de hormona tiroidea. El tamoxifeno y otros moduladores selectivos del receptor estrogénico, por su efecto agonista estrogénico a nivel hepático, modifican el perfil tiroideo en las mujeres hipotiroideas pudiendo requerirse también un ajuste de la levotiroxina.

Phoca PDF

Una gran variedad de fármacos afectan el metabolismo de las hormonas tiroideas, en especial a través de la deiodinación intrahepática, del incremento de la actividad de la CYP3A4 y de la gluco y sulfoconjugación de las hormonas tiroideas (inducción enzimática). Entre los fármacos con estos efectos podemos mencionar al fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, fenitoína, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, cloroquina, antirretrovirales (ritonavir), y los ITK. En un individuo sano el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo compensa esta situación aumentando la producción y secreción de las hormonas tiroideas y la T_4, T_3 y TSH permanecen normales. En pacientes con hipotiroidismo, este mecanismo compensatorio fracasa pudiendo ser necesario incrementar las dosis de reemplazo de levotiroxina.

Conclusiones

Con este trabajo pretendimos llamar la atención sobre aspectos destacados de la práctica clínica que puedan pasar inadvertidos. Ejemplo, previo a la prescripción de fármacos como amiodarona, litio o inmunomoduladores, se obligaría a evaluar el estado tiroideo, con monitoreo periódico posterior.

Se debe recordar también que la ingesta de levotiroxina debe hacerse alejada de fármacos o alimentos que interfieran con su absorción. Tener presente aquellos fármacos que interfieren con el transporte y metabolismo de la hormona exógena, y efectuar un ajuste de la dosis en los pacientes hipotiroideos.

Recordar aquellos fármacos que alteran las pruebas de función tiroidea, provocando diagnósticos falaces y terapias innecesarias.

Finalmente, las nuevas terapias biológicas inmunomoduladoras y antineoplásicas se suman al gran arsenal de fármacos con importante interacción sobre la función tiroidea y endocrina en general.

Copyrigth2017 ENDOweb.

Citar este artículo: ***¿Qué drogas producen hipotiroidismo?. – ENDOweb– 10 de Nov 2017***