

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA. INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA
Y METABOLISMO

Trastornos yatrogénicos relacionados con medicamentos empleados en las enfermedades tiroideas*

Por el Dr.:

ERNESTO ALAVEZ MARTIN

Alavez Martín, E. *Trastornos yatrogénicos relacionados con medicamentos empleados en las enfermedades tiroideas*. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Se analizan las complicaciones que provoca el uso incorrecto de medicamentos empleados en las enfermedades del tiroides: yoduros, drogas antitiroideas, hormonas tiroideas e iodo radiactivo. Los yoduros son capaces de provocar: bocio, hipotiroidismo e hipertiroi- dismo. Las drogas antitiroideas pueden ocasionar hipotiroidismo y aumento del bocio. Las hormonas tiroideas pueden provocar hipertiroidismo e incrementar las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca o coronaria. El iodo radiactivo puede producir: hipotiroidismo y tiroiditis entre otras. Es necesario que el empirismo sea eliminado, pues conduce a la deformación médica, crea falsas ideas populares sobre algunas enfermedades y ocasiona no pocas complicaciones propias de su uso incorrecto.

Los agentes terapéuticos que poseen acción sobre el tiroides son ampliamente empleados en el mundo por lo frecuente de las enfermedades de dicha glándula y por el uso indiscriminado de que son objeto en numerosas afecciones.

Si los medicamentos o agentes terapéuticos, en este caso los relacionados con el tiroides, son empleados en situaciones en las cuales no están indicados o con otros fines y en las dosis no correctas, estamos ocasionando yatrogenia, pues se modifican las constantes biológicas sin una justificación científica o no se controlan adecuadamente las alteraciones existentes de dichas constantes. Por lo tanto, considero que para hablar de yatrogenia debemos revisar no sólo aquellos casos en que se presenten los efectos indeseables de estos medicamentos, sino también cuando los medicamentos son empleados de forma indiscriminada y cuando su dosificación es inadecuada.

n \, Tra_b, aj0 Presentado en el Iv Curso sobre Endocrinología. Universidad Autónoma de Puebla, México, 1981.

** Profesor de medicina interna. Instituto Superior de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana. Endocrinólogo. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

Los medicamentos o productos más frecuentemente empleados en las disfunciones tiroideas pueden clasificarse en cuatro grupos: a) yoduros; b) drogas antitiroideas de síntesis; c) hormonas tiroideas; d) iodo radiactivo.

Las indicaciones de cada uno de ellos pueden agruparse de la forma siguiente:

- a) yoduro: como suplemento de la dieta en las zonas con endemia de bocio, como bloqueadores de la liberación de hormonas tiroideas en el hiper- tiroidismo.
- b) drogas antitiroideas de síntesis: como bloqueadores de la formación de hormonas tiroideas en el control del hipertiroidismo.
- c) hormonas tiroideas: como sustitutos de la producción hormonal insuficiente de la glándula tiroidea, es decir, en el control del hipotiroidismo, como inhibidor de la producción y liberación de TSH.
- d) iodo radiactivo: como destructor de las células foliculares tiroideas en el hipertiroidismo y en presencia de metástasis de carcinoma tiroideo diferenciado.

Yatrogenia por yoduros¹

La yatrogenia por ingestión de iodo puede producir: a) bocio; b) hipotiroidismo y c) hipertiroidismo.

El bocio con hipotiroidismo o sin éste se presenta cuando el paciente ingiere yoduros durante un tiempo prolongado y en dosis elevadas, por ejemplo, en los asmáticos y en la fibrosis quística. La no observación de este fenómeno en todas las personas que ingieren yoduros, hizo pensar en la posibilidad de que fuese necesario la existencia de una enfermedad tiroidea de base.

Los estudios realizados para comprobar este planteamiento han permitido señalar que en estos casos la ingestión de yoduros ocasionan trastornos en el mecanismo intratiroideo de organificación del iodo y, por lo tanto, este tipo de yatrogenia por yoduros se observa en pacientes con un defecto en la organificación.

La administración de yoduros a la gestante puede producirle bocio con hipotiroidismo o sin éste al recién nacido, ya que el iodo atraviesa la placenta con facilidad e inhibe la función tiroidea del feto, como sucede en el adulto. El bocio en estos niños puede ocasionar compresión traqueal y muerte por asfixia, además de las alteraciones del desarrollo que ocasiona el hipotiroidismo cuando se presenta en épocas tan tempranas de la vida. La madre puede o no presentar bocio con hipotiroidismo o sin éste repercutiendo, esto último, aún más sobre el producto de la concepción. A la madre que lacta no debe indicársele yoduros, pues el halógeno se elimina también por la leche y puede producir en el lactante las manifestaciones señaladas.

La administración de yoduros a pacientes con bocio tóxico difuso (BTD) tratados antes con I o con tiroidectomía subtotal, produce con facilidad

hipotiroidismo. No se tiene una explicación cierta para este fenómeno, sugiriéndose la existencia de una afección tiroidea asociada al BTD o que el tratamiento haya provocado modificaciones funcionales que determinen un aumento de la sensibilidad al iodo.

Paradójicamente, la ingestión elevada de iodo en algunas zonas del mundo ha provocado la aparición de "bocio endémico". El mecanismo de producción de este tipo de endemia no se conoce.

El bocio con hipotiroidismo o sin éste, provocado por la ingestión de yoduros, suele desaparecer pocos meses después de suspender la ingestión de iodo, sin necesidad de medidas suplementarias, pero, si están presentes síntomas compresivos puede ser necesario la istmectomía o traque-ostomía.

La administración de hormonas tiroideas estará indicada si es necesario una rápida reducción de la glándula y controlar el hipotiroidismo lo más rápidamente posible, lo cual resulta imprescindible en los niños.

Por último, es necesario señalar la existencia de productos que potencian la acción bociógena e hipotiroidea de los yoduros, y, por lo tanto, no debe asociarse a éstos. Entre estas sustancias se mencionan la fenazona, sulfadiazina, sulfisoxazol y sales de litio.

La administración de iodo puede ocasionar también hipertiroidismo. Este fenómeno ha sido señalado- 1) en áreas de bocio endémico sometidas a suplemento de iodo, sobre todo cuando éste es superior a las necesidades (es el llamado *iod-basedow*) y 2) los pacientes con bocio que no viven en áreas endémicas. En este último grupo el hipertiroidismo se ha presentado no sólo después de la ingestión de soluciones iodadas en exceso, sino también de contrastes iodados y otras drogas como el amiodarone.

El mecanismo de producción del hipertiroidismo en estos pacientes no está aclarado. La idea más aceptada es que estos pacientes son hipertiroideos de base y que si éste no se hace evidente, es porque el suministro de iodo es insuficiente para la producción excesiva de hormonas tiroideas y que la administración del halógeno en dosis elevada permite el incremento en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Un hecho a favor de este criterio reside en la observación de que los pacientes hipertiroideos tratados con drogas antitiroideas, las cuales depletan al organismo de iodo —especialmente el propiltiouracilo— recidivan con gran frecuencia y rapidez si ingieren iodo.

Al suprimir la ingestión o reducir la dosis administrada del halógeno desaparece el hipertiroidismo. Cuando esto no sucede es necesario tratar a estos pacientes hipertiroideos como está establecido.

Yatrogenia por drogas antitiroideas de síntesis

Considero que la yatrogenia más frecuente ocasionada por estos medicamentos es el aumento de volumen del bocio y el hipotiroidismo, secundarios a dosis excesivas y prolongadas. Esto es fácilmente evitable si se cumplen los requisitos necesarios en el empleo de estas drogas, que puede resumirse en un correcto seguimiento de los enfermos. El incremento de

tamaño del bocio puede hacer pensar en un mal control del hipertiroidismo, lo cual lleva a incrementar la dosis de antitiroideo, lo que produce un aumento mayor del tamaño del bocio y eventualmente lleva al hipotiroidismo. La aparición de una hipofunción tiroidea hace pensar, a los pacientes y a algunos médicos, que el medicamento los "intoxica" o que son "alérgicos" al mismo.

Los antitiroideos de síntesis se han empleado incorrectamente: a) para hacer aumentar de peso a personas delgadas: b) en los estados de ansiedad o a personas "nerviosas", con función tiroidea normal. Como se comprende, los "beneficios" obtenidos se deben a la aparición del hipotiroidismo que estos medicamentos producen.

Yatrogenia por hormonas tiroideas-

La administración de hormonas tiroideas es causa frecuente de yatrogenia, dada la amplia utilización de las mismas.

En el hipotiroidismo puede agravarse la situación si las hormonas tiroideas se administran en dosis insuficientes, pues prolongan el estado de hipofunción tiroidea con el consiguiente daño sobre el organismo que esta condición ocasiona. Por otro lado, se produce yatrogenia si se administran en dosis "relativamente elevadas" a pacientes hipotiroideos con insuficiencia coronaria, trastornos en el ritmo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pues el rápido restablecimiento del consumo normal de oxígeno puede provocar agudización de la enfermedad cardíaca de base.

La administración de dosis elevada de hormonas tiroideas condiciona la aparición de síntomas y signos de hiperfunción tiroidea. Esto se observa en los pacientes con bocio simple o nodular, donde se emplean dosis supresivas, si no se valoran periódicamente los pacientes para precisar oportunamente la dosis óptima para cada caso.

Las hormonas tiroideas se han empleado empíricamente en otras condiciones morbosas como son: obesidad, trastornos de la reproducción (infertilidad masculina, aborto espontáneo, impotencia, trastornos menstruales), depresión, y para hacer crecer a los niños.

En la obesidad el empleo de hormonas tiroideas no constituye un hecho infrecuente. Su indicación se ha basado en la idea de que la administración de hormonas tiroideas, al aumentar el gasto calórico del organismo, produciría una reducción del contenido graso y, por lo tanto, del peso. Estudios metabólicos en los obesos bajo tratamiento con hormonas tiroideas y dieta hipocalórica, han puesto en evidencia mayor pérdida de la masa no grasa del cuerpo que del tejido graso. Esto debe estar relacionado, sin lugar a dudas, con la acción catabólica-proteica de las hormonas tiroideas. No obstante lo anterior, existen algunos casos de obesidad en los cuales se ha comprobado una incapacidad del organismo para convertir la $1-T_4$ en $1-T_3$, con aumento de la rT_3 . En estos pacientes la administración de $1-T_4$ estaría correctamente indicada.

El empleo de hormonas tiroideas en las afecciones incluidas bajo el epígrafe de "trastornos de la reproducción", no tiene base teórica. Claro

está que nos estamos refiriendo a aquellos casos donde se ha descartado un hipotiroidismo subclínico, es decir, que se trata de pacientes con función tiroidea normal. Algunos autores justifican este tipo de tratamiento en dichos pacientes, planteando que se trata del llamado "hipometabolismo", estado que no tiene comprobación —hasta donde sepamos—, pero que quizás pudieran estar relacionado con una deficiencia en la conversión de $I-T_4$ a $I-T_3$. Por si fuera poco, el uso incorrecto de hormonas tiroideas en estos casos demora la búsqueda y tratamiento correcto de las verdaderas causas de estos trastornos de la función gonadal.

En la depresión no se emplean tanto, pero tampoco su uso tiene base científica.

En los niños que presentan retardo del crecimiento de causa no precisada, también se emplean indiscriminadamente las hormonas tiroideas. Si bien es cierto que las hormonas tiroideas en concentraciones normales facilitan la acción de la hormona de crecimiento y por lo tanto el crecimiento del niño, su administración, cuando ellas no están en déficit, puede acelerar la maduración ósea lo cual es contrario precisamente a lo que se desea conseguir. Esto daría lugar a niños quizás de tamaño normal pero adultos pequeños.

Iodo radiactivo

Los efectos yatrogénicos producidos por el empleo del iodo radiactivo (^{131}I) son:

- hipotiroidismo
- tiroiditis
- síntomas gastrointestinales
- crisis tiroidea
- degeneración maligna del tiroides
- posibles mutaciones genéticas en la descendencia.

El hipotiroidismo constituye el efecto nocivo más frecuente.

El hipotiroidismo fetal, por la administración de la madre del radioisótopo, prácticamente no se constata, pues esta posibilidad es aceptada por todos los autores y, por lo tanto, no se indica durante la gestación.

En relación con el hipotiroidismo secundario al tratamiento con radioisótopos por esta enfermedad, hay algunos autores que consideran que es un mal necesario y, por lo tanto, no hacen nada por evitarlo; otros, nosotros entre ellos, consideran que debe ser evitado administrando inicialmente la mitad de la dosis calculada de ^{131}I y repitiendo dosis menores posteriormente, si fuera necesario. El hipotiroidismo que se presenta como consecuencia del tratamiento con ^{131}I de un nódulo hiperfuncionante es injustificado, ya que puede evitarse si antes de administrar el radioisótopo, inhibimos el resto del parénquima tiroideo con hormonas tiroideas.*

La tiroiditis y los síntomas gastrointestinales son poco frecuentes y están relacionados con la dosis de iodo radiactivo administrada y la sensibilidad del paciente.

Las crisis tiroideas secundarias al uso del yodo radiactivo son raras. Se observan en pacientes con hipertiroidismo grave a quienes se le administran inicialmente dosis total o ablativa. Para evitar esta yatrogenia es necesario asociar el radioyodo con propranolol para bloquear la acción de las hormonas tiroideas que pudieran liberarse por la destrucción que ocasiona el isótopo.

Por su posible acción sobre las gónadas y las consiguientes mutaciones genéticas, pudiera ser aconsejable no administrar yodo radiactivo a las mujeres en los años durante los cuales la procreación es más factible. En los niños no es recomendable el uso del radioisótopo, ante la posibilidad de un efecto carcinógeno al nivel del tiroides, que pudiera ponerse de manifiesto en edades posteriores de la vida.

Estas dos últimas posibles acciones nocivas del radioyodo no han tenido una completa comprobación en el ser humano, ya que los informes existentes en la literatura son contradictorios; sin embargo, su constatación en los animales de investigación, así como la gravedad de las mismas, obliga a pensar en ellas a la hora de indicar el yodo radiactivo como tratamiento.

Antes de terminar deseo hacer mención a la peligrosidad que representa la administración en el niño de *radioterapia externa* para tratar afecciones en la vecindad del tiroides (acné facial, hiperplasia del timo, etc.), por su probable efecto carcinógeno sobre el tiroides. Se ha comprobado que cuando se reciben radiaciones inferiores a 1 000 rads (10 gray), lo cual ocurre en el tratamiento de las afecciones señaladas, el peligro de ocasionar lesiones malignas es *superior* que cuando se reciben radiaciones superiores.⁴

"El uso empírico, no racional, de los medicamentos, conduce a la deformación de la mentalidad médica, crea falsas ideas populares sobre algunas enfermedades y produce no pocas complicaciones propias de su uso incorrecto".

SUMMARY

Alavez Martin, E. *Iatrogenic disorders related with used drugs in thyroid diseases*. Rev Cub Med 21: 1, 1982. Complications provoked by uncorrected use of drugs in thyroid diseases, such as iodide antithyroid drugs, thyroid hormone and radioactive iodine are analyzed. Antithyroid drugs may produce: goitre, hypothyroidism and augmented goitre. Thyroid hormone may provoke hyperthyroidism and increasing clinical manifestations of cardiac or coronary failure. Radioactive iodine may cause: hypothyroidism and thyroiditis among others. Empiricism must be eliminated, because it leads to medical deformation, building up false ideas among population on some diseases and produce no few complications because drugs wrong use.

RÉSUMÉ

Alavez Martin, E. *Troubles iatrogéniques en rapport avec des médicaments employés dans les maladies thyroïdiennes*. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Une analyse est faite des complications provoquées par l'emploi incorrect de médicaments utilisés dans les maladies de la thyroïde: iodures, drogues antithyroïdiennes, hor-

mones thyroïdiennes et iode radioactif. Les iodures sont capables de provoquer goitre, hypothyroïdie et hyperthyroïdie; les drogues antithyroïdiennes peuvent produire hypothyroïdie et augmentation du goitre; tandis que les hormones thyroïdiennes sont susceptibles de provoquer hyperthyroïdie ou d'augmenter les manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, et l'iode radio actif peut occasionner hypothyroïdie et thyroidite . Il faut donc que l'empmsme soit éliminé, car il conduit à la déformation médicale, crée des fausses idées parmi la population en ce qui conceme certaines maladies, et entraîne plusieurs complications liées à l'emploi incorrect des médicaments.

BIBLIOGRAFIA

1. *Vagenakis, A. G.; L. E. Braverman.* Efectos perjudiciales de los yoduros en la función tiroidea. Clin Med North Am 59: 1079, 1975.
2. *Refetoff, S.* Tratamiento con hormona tiroidea. Clin Med North Am 59: 1151, 1975,
3. *Llerena, V. M.* Valoración del tratamiento quirúrgico y con iodo radiactivo en el bocio tóxico difuso. Trabajo de terminación de la residencia. INEM, 1978.
4. *Bearhrs, O. H.* Irradiation to the head and neck area and thyroid cancer JAMA 244' 337 1980.

Recibido: mayo 22, 1981. Aprobado: diciembre 2, 1981.

Dr. *Ernesto Alavez Martin.* Instituto de Endocrinología y Metabolismo, Zapata y D Vedado Ciudad de La Habana.