

Intoxicación con levotiroxina: manifestaciones clínicas y manejo terapéutico

D. A. DE LUIS, L. ABAD, R. ALLER, M. GONZÁLEZ-SAGRADO, A. DUEÑAS¹

Instituto de Endocrinología y Nutrición. ¹Unidad de Toxicología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

INTOXICATION WITH TYROXINE. CLINICAL MANIFESTATIONS AND THERAPEUTICAL APPROACH

RESUMEN

La intoxicación por levotiroxina no es frecuente, siendo el grupo de edad con mayor prevalencia, la edad pediátrica. La dosis tóxica no está clara, dosis por debajo de 5 mg de levotiroxina, no suele asociarse a la aparición de síntomas. Los sistemas más afectados en una intoxicación por T4 son el cardiovascular, sistema nervioso simpático y gastrointestinal. Los síntomas aparecen desde unas horas postingesta, hasta varios días después. En las horas posteriores a la ingestión de levotiroxina, los niveles de T4 y T3 no reflejan la severidad del cuadro clínico, no obstante la monitorización hormonal es importante para dirigir la agresividad terapéutica y marcar el pronóstico del cuadro. Por ello, se deben realizar controles diarios de T3, T4 y TSH. También son necesarias realizar determinaciones cada 4 horas de temperatura, tensión arterial y frecuencia cardíaca para controlar posibles complicaciones. La utilización de beta-bloqueantes y las técnicas de descontaminación gastrointestinal son mencionadas por múltiples autores. Otras opciones también descritas son el ácido iopanoico, el propiltiouracilo.

En resumen, la intoxicación por levotiroxina puede ser un cuadro potencialmente frecuente y grave, por ello es necesario describir unas normas de manejo terapéutico de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: Intoxicación. Levotiroxina. Tratamiento.

ABSTRACT

Intoxication with L-tyroxine has a low prevalence, high prevalence is observed in pediatric age. Toxic dose is unclear, asymptomatic patients have been observed with doses under 5 mg. Systems with high prevalence of symptoms are cardiovascular system, sympathetic nervous system and gastrointestinal tube. Symptoms could appear from hours to days after ingestion. Early hours after L-tyroxine ingestion, levels of T4 and T3 are not related with severity. However, monitoring seric levels is necessary to lead therapeutic approach and to give a prognosis. Daily determinations of T3, T4 and TSH are necessary. Determinations of temperature, arterial pressure and blood heart rate are needed to control complications. Beta-blockers and intestinal decontamination drugs are used during therapeutic approach. Other therapeutic options are iopanoic acid and propyltiouracil.

In summary, intoxication with L-tyroxine could be a severe situation. It is necessary to describe therapeutic protocols in this entity.

KEY WORDS: Intoxication. Levotiroxine. Treatment.

De Luis DA, Abad L, Aller R, González-Sagrado M, Dueñas A. Intoxicación con levotiroxina: manifestaciones clínicas y manejo terapéutico. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 39-41.

INTRODUCCIÓN

La levotiroxina (T4), es el fármaco utilizado comúnmente en el tratamiento del hipotiroidismo desde hace más de 30 años. Hasta la fecha, son pocos los casos publicados de intoxicación por T4. Son más prevalentes en la edad pediátrica, por ingestión accidental; los intentos autolíticos (1,2) y la iatrogenia son las causas más frecuentes en los adultos.

La Agencia Americana encargada del censo de las diferentes intoxicaciones por fármacos y otros agentes, American Poison Center (APC), tiene recogidos aproximadamente 5000 casos durante el periodo 1994-1998. Un 25% aparecen en

adultos, de los cuales un 8 % con fines suicidas y un 1% fallecieron. El resto se produjeron en niños (3).

La dosis tóxica no está clara, dosis por debajo de 5 mg de T4, no suelen asociarse a la aparición de síntomas. En el estudio de Tunget y cols. (4), en colaboración con la APC, recogieron durante 20 meses (1990-1992), 92 casos de ingestión de T4 en niños menores de 6 años con dosis por debajo de 5 mg, encontrando sólo 8 casos donde se presentaron síntomas leves y uno requirió tratamiento médico. La pauta de Levotiroxina en el hipotiroidismo, varía entre 0,125 y 0,25 mg diarios. Esto supone que para llegar al límite de toxicidad, se han de ingerir entre 30-40 veces la dosis diaria. En la literatura

Trabajo aceptado: 22 de mayo de 2003

Correspondencia: D. A. de Luis. C/ Los Perales, 16 (Urb. Las Aceñas). 47130 Valladolid

existen intoxicaciones con dosis muy variables; entre 8 y 720 mg (5,6).

CLÍNICA

Los sistemas más afectados en una intoxicación por T4 son el cardiovascular, sistema nervioso simpático y gastrointestinal. Los síntomas aparecen desde unas horas postingesta (4), hasta varios días después (5,6). Las manifestaciones clínicas puede ser muy diversas, destacando entre las más graves; arritmias cardíacas, infarto de miocardio, crisis de hipertermia, hemiparesia, psicosis aguda y coma.

A pesar de detectarse niveles plasmáticos elevados de T4 plasmáticos, hay pacientes que no presentan sintomatología (3,7,8). Se ha descrito un caso de fallecimiento durante el periodo de disminución de los niveles de hormonales, a pesar de tener cifras diarias levemente elevadas (9).

Los efectos mejor estudiados son los cardiovasculares, entre ellos podemos destacar como más frecuentes, la taquicardia sinusal, palpitaciones, hipertensión sistólica, aumento de la contractilidad miocárdica, episodios de *flushin*. Entre los de mayor gravedad se han descrito casos de infarto agudo de miocardio, hipotensión y colapso vascular. Las arritmias cardíacas que con más frecuencia se han descrito son la taquicardia sinusal, fibrilación y flutter auricular (4, 6,11).

En las manifestaciones neurológicas destaca hiperactividad simpática. Los pacientes manifiestan ansiedad, midriasis, temblor, diaforesis y hiperreflexia. En el caso descrito por Hack y cols. (5), el paciente refiere literalmente sentirse "como si hubiera tomado mucho café". También se han descrito hemiparesia, parálisis periódica, psicosis aguda, convulsiones y coma (11).

La diarrea y los vómitos son los síntomas predominantes en la afectación del sistema gastrointestinal. La literatura recoge también la presencia de úlcus péptico y dolor abdominal intenso.

Otros síntomas descritos son neumonía, miopatía, fracaso renal agudo y sepsis (4), así como hipertermia (13), pérdida de peso (5), y descamación palmar y plantar en un caso (11).

En los niños los síntomas más frecuentes son irritabilidad, vómitos, diarrea, fiebre, insomnio, diaforesis, *flushing*, taquicardia y leucocitosis (12,13).

DIAGNÓSTICO

En las horas posteriores a la ingestión de Levotiroxina, los niveles de T4 y T3 no reflejan la severidad del cuadro clínico, no obstante la monitorización hormonal es importante para dirigir la agresividad terapéutica y marcar el pronóstico del cuadro. Por ello, se deben realizar controles diarios de T3, T4 y TSH. También son necesarias realizar determinaciones cada 4 horas de temperatura, tensión arterial y frecuencia cardíaca para controlar posibles complicaciones.

El diagnóstico diferencial debemos realizarlo en caso de duda o imposibilidad de historiar al paciente con las siguientes entidades:

—Enfermedades asociadas a hiperactividad del sistema nervioso simpático: traumatismos, infecciones y hemorragias.

—Hipertiroidismo endógeno y exógeno. Entre los primeros se incluyen enfermedades como el bocio multinodular

tóxico, enfermedad de Graves Basedow y tiroiditis. Entre los exógenos destacamos la ingesta de fármacos como amiodarona, litio, preparados hormonales e interferón

—Drogas como salicilatos, cocaína, anfetaminas, nicotina y antidepresivos tricíclicos

MANEJO TERAPÉUTICO

Es de vital importancia conocer el manejo terapéutico del paciente con ingesta accidental o voluntaria de elevadas dosis del fármaco, por su elevada morbimortalidad.

La utilización de betabloqueantes y las técnicas de descontaminación gastrointestinal son mencionadas por múltiples autores (1,2,4,5,12,17). Otras opciones también descritas son el ácido iopanoico (12), el propiltiouracilo (13), diltiazem (5), fenotiaccina, clorpromacina, fenobarbital, esteroides y colestiramina (17).

Los factores que determinan la agresividad terapéutica son:

1. Estimación de la dosis ingerida.
2. Tiempo transcurrido desde la ingestión hasta el inicio del tratamiento.
3. Asociación de la intoxicación con otros fármacos.
4. Edad del paciente y enfermedades de base.

La primera medida terapéutica en pacientes conscientes es el lavado gástrico y administración de carbón activado (4,6,8), así como el control de las constantes vitales. Existen una serie de situaciones que indican un tratamiento más enérgico:

1. Síntomas o signos severos como por ejemplo una arritmia cardíaca o elevación de la frecuencia cardíaca por encima de 120 lpm.
2. Enfermedad cardiopulmonar de base.
3. Ingestión de más de 5 mg de T4.
4. Edad avanzada.
5. Niveles de T4 superiores a 50 µg/dl.

Aunque el paciente se encuentre asintomático es necesario mantener la vigilancia en un centro médico durante al menos cinco días, dado que las manifestaciones más graves pueden aparecer incluso 72 horas tras la ingesta. Durante la estancia hospitalaria se realizarán diariamente ECG, controles de temperatura, frecuencia cardíaca y niveles hormonales.

El propranolol, es el fármaco de elección ante la presencia de taquicardia, hipertensión arterial sistólica, diaforesis o temblor. La pauta utilizada es de 10-80 mg por la vía oral cada tres horas, o 1-3 mg cada cuatro horas por vía e.v. En las situaciones clínicas donde este contraindicado este fármaco, la alternativa es el diltiazem entre 30-60 mg por vía oral o 0,25 mg/kg iv en bolo y posteriormente 5-10 mg/h en perfusión continua.

Existen una serie de fármacos como el propiltiouracilo, ácido iopanoico, amiodarona y esteroides, que actúan inhibiendo el paso T3-T4, pero no está claramente demostrada su utilidad en el caso de T4 de procedencia exógena.

La colestiramina, actúa a nivel de intestino delgado donde se une a los ácidos biliares y colesterol, interrumpiendo su circulación enterohepática (17). Las hormonas tiroideas, también realizan este circuito y por este mecanismo se facilitaría su eliminación. La dosis diaria se reparte en cuatro tomas de 1 g. Se ha descrito como 50 mg de colestiramina, puede llegar a eliminar 3.000 µg de T4 (17), recientemente nuestro grupo ha demostrado la utilidad de este fármaco en un caso con intención autolítica (2).

Existen una serie de técnicas como, la diálisis peritoneal, hemotransfusión y plasmaféresis, que fueron técnicas pioneras en el tema que nos ocupa, actualmente en desuso.

Se podrían resumir los pasos a seguir en un caso de intoxicación por T4 en el siguiente orden:

1. Soporte de las funciones vitales
2. Técnicas de descontaminación digestiva
3. Seriación plasmática de T3-T4 y TSH junto con los parámetros ya reseñados

4. Colestiramina 4 g/día

5. En caso de presentar síntomas evidentes se debe monitorizar al paciente, e iniciar tratamiento con propranolol o diltiazem. Si la respuesta no es adecuada, añadir prednisolona. Si persiste la clínica, entonces recurrir a la utilización de otros fármacos como el PTU o ácido iopanoico.

En resumen, la intoxicación por levotiroxina puede ser un cuadro potencialmente frecuente y grave, por ello es necesario describir unas normas de manejo terapéutico de esta entidad.

Bibliografía

1. Matthews SJ. Acute thyroxine overdose: two cases of parasuicide. *Ulster Med J* 1993;62:170-173.
2. De Luis DA, Dueñas A, Martín J, Abad L, Cuellar L, Aller R. Light symptoms following a high intentional L-thyroxine ingestion, treated with cholestyramine. *Hormon Res* 2002; 57:61-63.
3. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Uyer KS, 1997 Annual report of the American association of poison control center toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 443-97.
4. Tunget CL, Clark RF, Turchen SG, Manoguerra AS. Raising the decontamination level for thyroid hormone ingestions. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 913-915.
5. Hack JB, Leviss JA, Nelson LS, Hoffman RS. Severe symptoms following a massive intentional L-thyroxine ingestion. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41: 323-326.
6. Mandel SH, Magnusson AR, Burton BT, Swanson JR, LaFranchi SH. Massive levothyroxine ingestion. Conservative management. *Clin Pediatr (Phila)* 1989; 28: 374-376.
7. Shapiro B, Gross MD, Geatti O. L-thyroxine overdose: a case of marked, severe, prolonged, excess ingestion and review of the literature. *Thyroidology* 1993; 5: 61-66.
8. Berkner PD, Starkman H, Person N. Acute L-thyroxine overdose; therapy with sodium ipodate: evaluation of clinical and physiologic parameters. *J Emerg Med* 1991; 9: 129-131.
9. Vos RA, De Jong M, Bernard BF, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2364-70.
10. Lewander WJ, Lacouture PG, Silva JE, Lovejoy FH. Acute thyroxine ingestion in pediatric patients. *Pediatrics* 1989; 84: 262-265.
11. Binimelis J, Bassas L, Marruecos L. Massive thyroxine intoxication: Evaluation of plasma extraction. *Intensive Care Med* 1987;13: 33-35.
12. Brown RS, Cohen JH 3rd, Braverman LE. Successful treatment of massive acute thyroid hormone poisoning with iopanoic acid. *J Pediatr* 1998; 132: 903-905.
13. Lehrer LM, Weir MR. Acute ingestions of thyroid hormones. *Pediatrics* 1984; 73: 313-317.
14. Tennebein M, Dean HJ. Bening course after massive levothyroxine ingestion. *Pediatric Emerg Care* 1986; 2: 5-7.
15. Garcia H, Michaud P, Rojas M, Tellez R. Acute poisoning with thyroxine in children. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 334-336.
16. Golightly LK, Smolinske SC, Kuling KW. Clinical effects of accidental levothyroxine ingestion in children. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1025-1027.
17. Shakir KMM, Michaels RD, Hays JH, Potter BB. The use of bile acid sequestrants lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993; 118: 112-113.