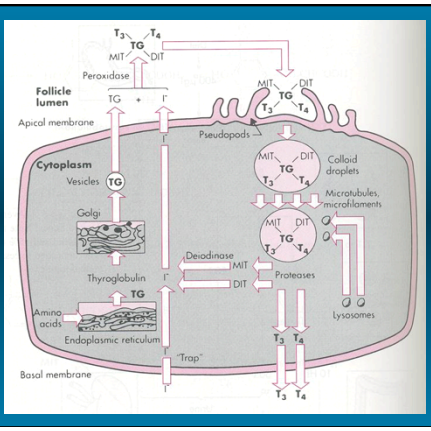
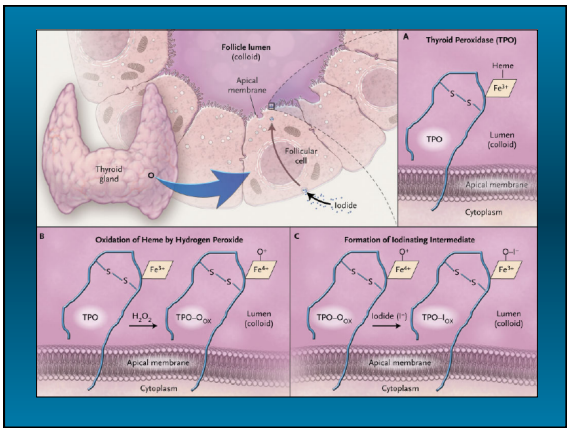
Drogas en tiroides

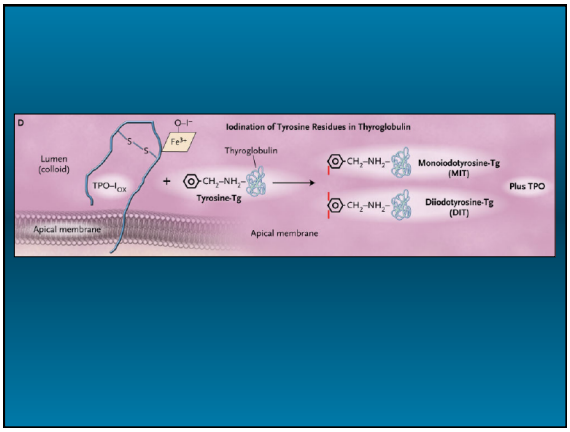
Dr. Chih Hao Chen Ku
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica
Universidad de Costa Rica

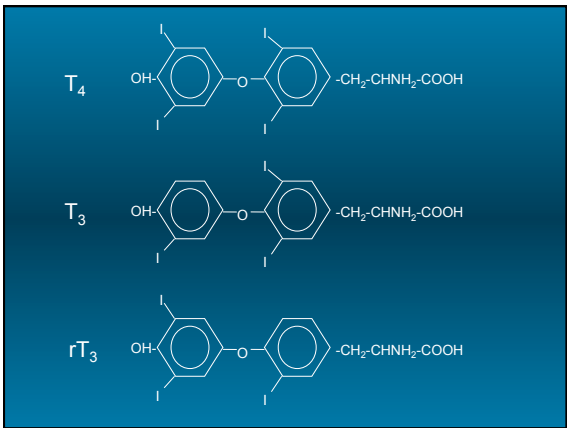
Objetivos

- Fisiología de hormonas tiroideas
- Mecanismos de acción y diferencias farmacocinéticas de:
  - Levotiroxina
  - Triyodotironina
- Drogas antitiroideas:
  - Tionamidas
  - Yoduros y I^{131}
  - otros




Follicle lumen (colloid)
Apical membrane
Thyroid gland
Follicular cell
Iodide
A
Thyroid Peroxidase (TPO)
Heme
TPO
Lumen (colloid)
Apical membrane
Cytoplasm
B
Oxidation of Heme by Hydrogen Peroxide
TPO
H_2O_2
$TPO-O_{OX}$
Lumen (colloid)
Apical membrane
Cytoplasm
C
Formation of Iodinating Intermediate
$TPO-O_{OX}$
Iodide (I^-)
$TPO-I_{OX}$
Lumen (colloid)
Apical membrane
Cytoplasm


D
Iodination of Tyrosine Residues in Thyroglobulin
Lumen (colloid)
$TPO-I_{OX}$
Thyroglobulin
CH_2-NH_2
Tyrosine-Tg
Monoiodotyrosine-Tg (MIT)
Diiodotyrosine-Tg (DIT)
Plus TPO
Apical membrane
Apical membrane


T_4
T_3
rT_3
OH-
-O-
I
$-CH_2-CHNH_2-COOH$

Mecanismo de acción

- Actúa sobre receptores nucleares
- Estos receptores tienen una afinidad 10x mayor por T_3 que T_4
- Se unen al elemento de respuesta de hormonas tiroideas y modifican la expresión de estos genes

Efectos metabólicos

- Aumento de actividad metabólica
- Aumento de consumo de O_2 en miocardio, músculo, hígado riñón, TGI
  - No cambia en cerebro, bazo y gónadas
- Aumenta metabolismo oxidativo mitocondrial produciendo termogénesis
- Aumenta actividad de Na^+-K^+ ATPasa

Efectos metabólicos

- Facilitan absorción intestinal de glucosa
- Aumenta metabolismo lipídico
- Aumenta oxidación de ácidos grasos
- Disminuye colesterol plasmático al aumentar su eliminación a pesar de estimular su síntesis en hígado
- Ayuda al desarrollo de todos los órganos

Efectos

- Muchos de los efectos observados dependen de la dosis
  - Dosis bajas pueden ser anabólicas sobre proteínas y aumentan la síntesis de glucógeno
  - Dosis altas producen balance nitrogenado negativo y aumentan la glicogenolisis y gluconeogénesis

Preparados hormonales

- T_4
  - 60-80% se absorbe en yeyuno proximal y medio. Absorción aumenta en ayunas
  - Absorción aumenta en hipotiroidismo
  - Pico sérico a las 2-4 horas
  - Interfiere en absorción: colestiramina, hierro, antiácidos, sucralfato
  - Aumenta metabolismo: FBT, fenitoína, CBZ, rifampicina

Levotiroxina

- Factores que reducen absorción:
  - Alimentos como nueces
  - Fórmulas pediátricas que contienen soya o semilla de algodón
  - Procesos digestivos donde se reduce la superficie de absorción
  - Aclorhidria

Preparados hormonales

- T_4:
  - Vida media 7 días
  - Forma dextro sólo 4% de actividad
  - 99.96% fijación a proteínas
- T_3:
  - Vida media 1 día
  - 99.6% unión a proteínas
  - 95% absorción oral
  - Desventajas

Preparados hormonales

- Hipertiroidismo: aumenta metabolismo
- Hipotiroidismo: disminuye metabolismo
- Preparados
  - Sintéticos
  - Animales
  - Dosis equivalentes:
    - 100 mg tiroides desecada = 100 mcg levotiroxina = 37.5 mcg triyodotironina

Análogos

- En pacientes con hipotiroidismo, el uso de hormona tiroidea demostró desde 1930 reducción de niveles de colesterol LDL
- En ratas, el uso de tiromiméticos aumenta
  - expresión de SR-B1
  - Actividad de colesterol 7 alfa hidroxilasa
  - Excreción fecal de colesterol y ácidos biliares

Eprotirome

- Análogo con 2 bromuros que impiden su captación en tejidos extrahepáticos
- Ligeramente mayor afinidad por el subtipo ß del receptor de hormona tiroidea
  - Limita efectos cardíacos mediados por subtipo α
  - Media el efecto hepático
- Aumenta SHBG, transaminasas

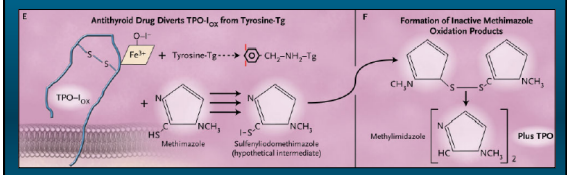
eprotirome

- Por su efecto hepático, aumenta la actividad de la deyonidasa tipo 1
- Efectos en pruebas de función tiroidea

Fármacos antitiroideos

Fármacos antitiroideos

- Tionamidas: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol
- Mecanismo de acción:
  - Interfiere en la acción de tioperoxidasa cuando grupo hem de esta enzima está oxidada
  - Inhibe síntesis de hormona tiroidea
  - Interfieren en la reacción de acoplamiento en los residuos de yodotirosina
- Período de latencia
- Rápidamente absorbidos en TGI
- No requieren ajustes de dosis en niños, ancianos ni en insuficiencia renal



Otros efectos de tionamidas

- Bloqueo conversión periférica y tiroidea de T4 a T3
- Efectos inmunosupresores
  - Reducen expresión de Acs anti receptor de TSH
  - Reducen niveles de ICAM, IL-2, IL-6
  - Induce apoptosis de linfocitos intratiroideos
  - Reducen expresión de HLA clase II
  - Aumentan linfocitos T supresores
  - Reduen linfocitos T helpers, NK

Tionamidas

- PTU puede bloquear conversión periférica
- 60-80% absorción VO
- Metabolismo hepático y eliminación renal
- Diferencias PTU vs metimazol
  - Unión a proteínas, grado ionización, potencia, duración de inhibición

Tionamidas

- Reacciones adversas:
  - Leucopenia: 12% adultos y 25% niños
  - Agranulocitos: 0.3-0.6%
    - Sensibilidad cruzada
    - Anticuerpos antigranulocitos
    - Mayoría de las veces en los primeros 3 meses
    - Reacciones cruzadas
  - Erupciones cutáneas
  - Raros: vasculitis, síndrome tipo lupus, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico

Reacciones adversas

- Hepatitis
  - Usualmente en forma de necrosis hepatocelular
  - Metimazol puede producir colestasis
  - Diferenciarlo de elevación de transaminasas por hipertiroidismo
- Vasculitis
  - Más frecuente por PTU
  - Serología compatible con LES
- Colestasis: únicamente metimazol

U.S. Department of Health & Human Services www.hhs.gov

U.S. Food and Drug Administration A-Z Index Search

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

Drugs Email this page Print this page Change Font Size

Home > Drugs > Drug Safety and Availability > Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

- Drug Safety and Availability
  - Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers
  - Drug Safety Information for Healthcare Professionals
  - Communications about Ongoing Safety Reviews
  - Early Communications About Ongoing Safety Reviews
  - Healthcare Professional Sheets

Propylthiouracil-Induced Liver Failure

FDA ALERT [06/04/2009]:

FDA is notifying healthcare professionals of the risk of serious liver injury, including liver failure and death, with the use of propylthiouracil in adult and pediatric patients.

Reports to FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) suggest there is an increased risk of hepatotoxicity with when compared to methimazole. Although both propylthiouracil and methimazole are indicated for the treatment of hyperthyroidism due to Graves' disease, healthcare professionals should carefully consider which drug to initiate in a patient recently diagnosed with Graves' disease. Physicians should closely monitor patients on propylthiouracil therapy for symptoms and signs of liver injury, especially during the first six months after initiation of therapy. Propylthiouracil and methimazole were approved in 1947 and 1950, respectively.

FDA has identified 32 AERS cases (22 adult and 10 pediatric) of serious liver injury associated with propylthiouracil use. Of the adult cases, 12 deaths and 5 liver transplants occurred. Among the pediatric patients, 1 case resulted in death and 6 in liver transplants.

In contrast, for methimazole 5 AERS cases of serious liver injury were identified. All five cases were in adult patients and 3 resulted in death.

In general, propylthiouracil is considered second-line drug therapy except in patients who are allergic to or intolerant of methimazole. Rare cases of embryopathy, including aplasia cutis, have been reported with use of methimazole during pregnancy, while no such cases have been reported with propylthiouracil use. Thus, propylthiouracil may be more appropriate for patients with Graves' disease who are in their first trimester of pregnancy.

Reacciones adversas

- Las reacciones adversas del metimazol usualmente son dosis dependiente contrario a lo que sucede con propiltiouracilo
- La presencia de artralgias obliga a suspender tratamiento porque puede ser el pródromo del "síndrome de artritis por antitiroideos"
  - Poliartritis migratoria transitoria

Tionamidas

- Embriopatía asociado a metimazol:
  - Aplasia cutis
  - Atresia coanas
  - Fístula traqueo-esofágica
  - Pezones hipoplásicas
  - Anomalías faciales
  - Retardo psicomotor

Yoduros

- Inhibe actividad de tiroides
- Reduce vascularidad, disminuye tamaño de células, y frena respuesta a TSH
- Efecto Wolff-Chaikoff:
  - Interfiere en la captación activa del ion, la formación de yodotirosina y yodotironina
- Bloquean endocitosis de coloide y liberación de hormonas

Yoduros

- Efectos con > 6 mg y empieza a observarse a los 2-7 días
  - Escapa al bloqueo en 2-8 semanas
- Reacciones adversas:
  - Hipersensibilidad
  - Intoxicación crónica: alteraciones del gusto, quemazón mucosa oral, aumento de salivación, coriza, estornudos, irritación de los ojos, cefalea, hiperactividad de glándulas mucosa traqueobronquial, inflamación de glándulas salivales

I^{131}

- Se usa I^{131}, que libera rayos X y partículas β desde el coloide donde se incorpora
- Se aprovecha de la bomba de atrape de yoduros
- Contraindicado en embarazo
- Utilizado para tratamiento de cáncer de tiroides

Otros agentes

- β bloqueadores:
  - Mejoría sintomática
  - Bloqueo T_4 a T_3?
- Esteroides
  - Inhibe secreción T_4 y conversión a T_3
- Carbonato de litio
  - Inhibe secreción hormona tiroidea

Otros agentes

- Inhibidores de aniones:
  - Perclorato, pertecnetato, tiocianato
  - Bloquean captación de yodo por inhibición competitiva de transporte de yoduros
  - Perclorato induce anemia aplásica
- Ipodato sódico
  - Bloquea conversión periférica de T_4