Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 41 • No. 3
Copyright © 2004 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

COMUNICACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Efecto agudo del litio en el control de la crisis tirotóxica: reporte de un caso.

Acute effect of lithium in the managment of thyrotoxic storm: report of a case.

Ilera, Verónica; Furioso, Alejandra; Cantisano, María José; Lerner, Laura; Palmero, Cintia; Silva Croome, María del Carmen; Gauna, Alicia; Levy, C.

División Endocrinología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía.

Resumen

La terapéutica de la crisis tirotóxica exige una disminución rápida de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, para lo cual se requieren tratamientos adyuvantes a los antitiroideos. El ácido iopanoico ha sido ampliamente utilizado por su capacidad de inhibir la conversión periférica de T4 a T3, sin embargo no se comercializa actualmente en nuestro país. El litio actúa inhibiendo la liberación de T4 y T3 a la circulación general, por lo que puede utilizarse como droga adyuvante en el hipertiroidismo severo. Objetivo: describir los efectos agudos del litio en la tirotoxicosis severa. Se trata de una mujer de 39 años, con antecedentes de hipertiroidismo de larga data y abandono de la medicación, que se internó en terapia intensiva por un cuadro de neumonía severa con insuficiencia respiratoria y crisis tirotóxica. Se inició tratamiento con hidrocortisona, metimazol y litio 600 mg/día. Las hormonas tiroideas disminuyeron más de un 50% a las 48h y se normalizaron a los 6 días de iniciada la terapéutica, con valores de litemia por debajo del rango terapéutico para su uso en patología psiquiátrica. A la semana las hormonas entraron en rango subnormal coincidiendo con una descompensación hemodinámica de la paciente. Este efecto fue atribuido al litio y no exclusivamente a un síndrome de T3 y T4 bajas dado que al suspender dicho compuesto las hormonas se elevaron nuevamente en rango de hipertiroidismo sin que hubiera cambiado el cuadro clínico de la paciente. En conclusión, el uso de litio permitió en esta paciente un control rápido y reiterado de las hormonas tiroideas, a una dosis baja y alejada del rango de toxicidad. Por lo tanto consideramos que se trata de una alternativa terapéutica muy ventajosa para el control agudo del hipertiroidismo y que a su vez no posterga el tratamiento con ^{131}I.

Abstract

The treatment of thyrotoxic storm demands a rapid decline in serum concentrations of thyroid hormones. As a result, adjuvant agents are needed in addition to conventional antithyroid drugs. Iopanoic acid has been

Dirección Postal: Verónica Ilera. Amenábar 1492 7°D, 1426 Buenos Aires. Tel.: 4786-4570/4127-0267.
E-mail: vilera@intramed.net
Palabras clave: litio, crisis tirotóxica, tratamiento.
Key words: lithium, thyrotoxic storm, treatment.
Recibido: 11-03-03 Aprobado: 22-03-03

widely used in this situations because of its ability to inhibit the conversion of T4 to T3 in the periphery; however this agent is not comercially available in our country at present time. Lithium acts mainly inhibiting thyroid hormone secretion, so it can be helpful to provide control of severe hyperthyroidism. Objective: to describe the acute effects of lithium on severe thyrotoxicosis. The patient is a 39-year-old woman that had been affected by hyperthyroidism for a long time but had abandoned her treatment a month before admission. She was admitted in intensive care unit and was diagnosed of severe pneumonia, respiratory failure and thyrotoxic storm. Treatment was iniciated with hydrocortisone, methimazole and lithium 600 mg/day. Thyroid hormone concentrations decreased more than 50% in 48 hours and normalized within 6 days of therapy, with lithemia levels below the therapeutic range established for psychiatric disorders. A week after admission thyroid hormones reached subnormal levels coinciding with a deterioration of the patient's clinical condition. This effect was attributed to lithium and could not be explained only by a low-T3-T4 syndrome because when lithium was suspended there was a rebound increase in thyroid hormone levels into the hyperthyroid range without observing improvements in the patient's condition. In conclusion, therapy with lithium at a low dose and far from the toxic range allowed a rapid and sustained control of thyroid hormone levels in this patient. We believe lithium is an advantageous tool for treating severe hyperthyroidism without precluding subsequent radioactive iodine therapy.

Introducción

La terapéutica del hipertiroidismo por enfermedad de Graves abarca desde el tratamiento médico con el uso de drogas antitiroideas, hasta el tratamiento radical con ^{131}I y cirugía. En determinadas situaciones la gravedad del cuadro clínico exige una disminución rápida de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas. En estos casos se requieren tratamientos adyuvantes, siendo el ácido iopanoico la droga de elección. Este agente es un medio de contraste radiológico iodado que actúa fundamentalmente inhibiendo la actividad de la 5' deiodinasa tipo 1 y por lo tanto la conversión periférica de T4 a T3, con la consiguiente disminución aguda en las concentraciones de esta última hormona [1,2].

El litio es un compuesto con propiedades antitiroideas reconocidas, que actúa inhibiendo la liberación de T4 y T3 a la circulación, aunque su mecanismo de acción no está dilucidado por completo [3,4]. Existen numerosos reportes sobre los efectos de este elemento en la glándula tiroides durante su administración crónica en pacientes con patología psiquiátrica [3,5-17]. También fueron referidos distintos estudios con respecto al uso de litio en el tratamiento con ^{131}I en la enfermedad de Graves para evitar la liberación de hormonas tiroideas y aumentar la efectividad de la dosis [18-21]. Por este último mecanismo ha sido propuesta su utilización en el carcinoma diferenciado de tiroides [22-24]. Sin embargo, existen aisladas referencias en cuanto al uso del litio para el tratamiento agudo del hipertiroidismo [25-27], utilizando dosis similares a las referidas en las patologías psiquiátricas. En estos estudios, el tiempo de descenso de las hormonas, fue evaluado a partir de la semana de tratamiento. Dado que en el momento actual carecemos de disponibilidad de ácido iopanoico, consideramos el uso de litio como terapéutica aguda adyuvante de la tirotoxicosis severa.

Presentamos un caso clínico describiendo los efectos agudos del litio asociado a antitiroideos en la tirotoxicosis severa.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 39 años, oriunda de Chaco, que consultó a guardia externa por disnea clase funcional IV de 24 h de evolución. Antecedentes de hipertiroidismo diagnosticado hacía 10 años. Había recibido tratamiento con metimazol y beta bloqueantes hasta un mes previo al ingreso. Al examen físico se constató: tensión arterial: 160-70 mmHg; frecuencia cardíaca: 116 latidos por minuto, regular; frecuencia respiratoria: 30 por minuto; se hallaba afebril. Presentaba mala mecánica respirato-

ria, con rales bilaterales, soplo sistólico 4/6 en mesocardio y foco aórtico; con un temblor fino distal. La piel estaba aumentada de temperatura y sudorosa. Se palpaba la glándula tiroides de 50g, irregular y firme. Tenía proptosis leve, inyección conjuntival y edema en párpados superiores bilateral. El laboratorio de ingreso evidenció: glucemia 109 mg/dL, Na: 143 mEq/L, K: 4.2 mEq/L, urea: 34 mg/dl, Hematocrito: 27%, Glóbulos Blancos: 14000/ul, TGO: 29 UI/L, TGP: 26 UI/L, FAL: 171 U/L, bilirrubina total: 3.40 mg/dl, bilirrubina directa: 1.13 mg/dl, bilirrubina indirecta: 2.27 mg/dl, colesterol: 71 mg/dl, proteínas totales: 5.5 g/%, albúmina: 2.76 g/%; estado ácido-base: acidosis mixta; TSH: 0.023 mU/ml; T4: 18 mcg/dl; T3: 326 ng/dl. Otros estudios complementarios: radiografía de tórax: infiltrado algodonoso en base pulmonar derecha; ECG: taquicardia sinusal. Se interpretó el cuadro como **neumonía aguda severa de la comunidad, insuficiencia respiratoria y crisis tirotóxica (score=65 según criterios diagnósticos de Burch y Wartofsky)** [28]. La paciente fue intubada y se inició asistencia respiratoria mecánica (ARM). Pasó a terapia intensiva donde comenzó tratamiento con antibióticos, hidratación, hidrocortisona 300 mg/día EV, metimazol 60 mg/día y litio 300 mg c/12 h por sonda nasogástrica, más propranolol 5 mg EV. La paciente evolucionó durante la internación hemodinámicamente inestable, con requerimiento de inotrópicos, presentando como intercurrencias un neumotórax espontáneo izquierdo grado 2, distress respiratorio y sepsis intrahospitalaria. La evolución de los valores hormonales y del cuadro clínico se muestra en la tabla 1. En la figura 1 se observa la curva de T4 y T3 según el tratamiento con litio.

La paciente recibió una dosis terapéutica de ^{131}I de 20 mCi a los 35 días de internación, evolucionando favorablemente.

Discusión

Se describe una paciente con una crisis tirotóxica (score=65 según Burch y Wartofsky) en la que se utilizó antitiroideos, litio e hidrocortisona para con-

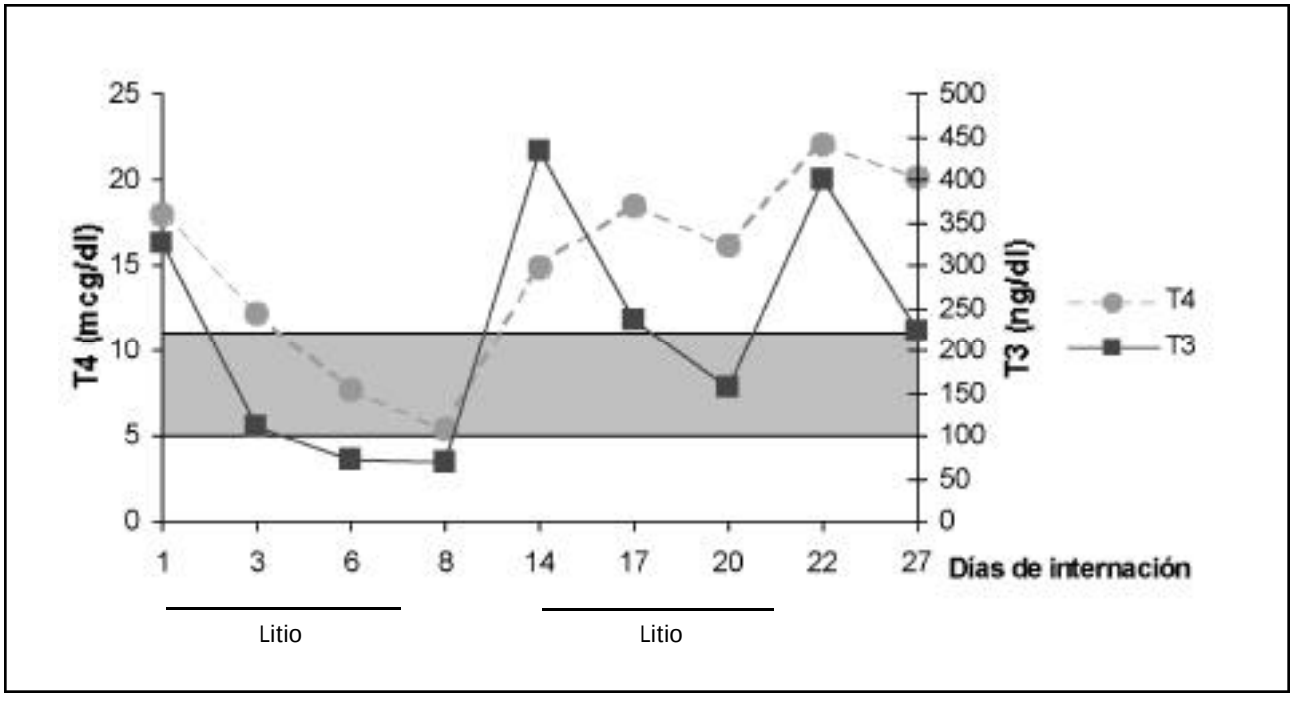

Figura 1. Evolución de los valores de T4 y T3 según el tratamiento con litio.

Tabla I. Evolución clínica y de los valores hormonales

Días internación	TSH	T4	T3	T4L	T3L	Metimazol	Litio	Otros tratamientos	Evolución clínica
1	0.023	18	326			60 mg	600 mg	hidrocortisona 300 mg, propranolol EV 5 mg, antibióticos	Insuficiencia respiratoria, neumonía, ARM, coma farmacológico
3		12.2	111			40 mg	600 mg, litemia 0.4 mEq/L	Idem + dopamina y dobutamina	Idem + neumotórax izquierdo Hemodinámicamente inestable, distress respiratorio
6	0.015	7.7	73			40 mg	600 mg, litemia 0.5 mEq/L	Igual se rota esquema antibiótico	Idem
8		5.4	6.8	0.43	1.2	20 mg	Se suspende	Idem	Idem
14	<0.015	14.9	434	1.8	7.2	30 mg	Reinicia litio 600 mg	Suspende inotrópicos. Resto igual	Se intenta extubación. Vigil, no obedece órdenes
17	0.015	18.5	236	2.4	3.6	30 mg	600 mg	Igual	Nuevamente ARM por mal manejo de secreciones respiratorias
20	<0.015	16.2	157	1.9	2.8	30 mg	600 mg, litemia 0.2 mEq/L	Igual	Igual. Vigil, responde órdenes simples
22	<0.015	22	400	2.6	5.8	30 m	Sin litio (pese a indicación) Litemia <0.1 mEq/L	Igual	Se extuba. Alerta, orientada en persona
27	<0.015	20.1	222	2.5	4.3	30 mg	600 mg	Suspende antibióticos	Pasa a sala general

Valores de referencia: TSH: 0.5-3.7 mU/ml, T4: 5-11.5 mcg/dl, T3: 90-175 ng/dl, T4L: 0.9-2 ng/dl, T3L: 1.5-4.1 pg/ml, litemia: 0.6-1.2 mEq/L.

trolar su función tiroidea. El ácido iopanoico ha sido demostrado que produce un descenso agudo de T3 en 72 hs [2], por lo que es de elección en este tipo de pacientes. Sin embargo, el mismo no pudo administrarse debido a que fue retirado del mercado de nuestro país. Observamos que hubo una normalización de la T3 y una franca disminución de la T4 a las 48 h de tratamiento, con valores de litemia por debajo del rango terapéutico. Esto cabe remarcarse, dado que las referencias previas evaluaron hormonas tiroideas por primera vez bajo tratamiento a los siete días, constatándose en dicho momento un descenso de las mismas [26]. Las dosis utilizadas en el trabajo de Turner [26] fueron más elevadas y las litemias superiores respecto de las usadas en este caso. A la semana las hormonas descendieron a niveles subnormales coincidiendo con una descompensación hemodinámica de la paciente. En dicho momento esto fue interpretado como secundario a mal estado general y se suspendió el litio [29]. Sin embargo, las hormonas volvieron a elevarse rápidamente en rango de hipertiroidismo después de suspendida la medicación y sin que hubiera mejorado el cuadro clínico. Atribuimos entonces el descenso hormonal al efecto del litio y no exclusivamente a un síndrome de T3 y T4 bajas, como así tampoco a posibles efectos de los corticoides o antitiroideos, dado que esta medicación no fue modificada. Este fenómeno de escape brusco luego de la suspensión ya había sido referido por Turner y col. [26]. El litio tiene una vida media de 20 a 24 h y al cesar la terapéutica hay una rápida fase de excreción renal seguida de otra lenta de 10 a 14 días, pudiendo explicar el aumento de las hormonas en corto tiempo [30].

Durante la readministración del litio (día 14), pudo observarse nuevamente la disminución franca con normalización de T3 a corto plazo, pero no así de T4, si bien se alcanzaron niveles normales de T4L. Esta discrepancia entre T4 total y libre puede atribuirse a la diferente vida media de las mismas. La evolución posterior al día 20 no pudo ser determinada debido a que el litio no fue administrado pese a la indicación, lo cual se demuestra con las litemias.

Existe amplia bibliografía con respecto a los efectos del tratamiento crónico con litio sobre la función tiroidea. Es conocido que puede inducir la formación de bocio [3,5-11] o afectar la función produciendo tanto hipo como hipertiroidismo [11-17]. Hay menos reportes en cuanto al uso como adyuvante al ^{131}I en la enfermedad de Graves y en el carcinoma papilar de tiroides [18-24]. Algunos reportes mencionan su uso en la preparación prequirúrgica de la enfermedad de Graves con buenos resultados a tiempos de tratamiento de entre 24 y 67 días [31-33]. También se lo ha empleado en la tiroxicosis por amiodarona [34]. Sin embargo existen muy pocos datos con respecto al uso del litio en pacientes con crisis tirotóxica. [25,35-36].

Dado que se trata de un agente con un bajo índice terapéutico es fundamental determinar periódicamente su concentración en sangre. Una litemia entre 0.8-1.2 mEq/L se considera óptima en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y se alcanza en general con dosis de 900 a 1500 mg/día. La aparición de toxicidad se relaciona con la concentración plasmática de litio y su velocidad de aumento después de la administración. Los síntomas de toxicidad leve incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Los efectos más serios afectan al SNC y consisten en confusión mental, hiperreflexia, temblores gruesos, disartria, convulsiones y coma. Otros efectos tóxicos son arritmias cardíacas, hipotensión y albuminuria [30]. Es de suma importancia destacar que nosotros observamos un efecto terapéutico con dosis francamente menores y con litemias por debajo del rango referido, bastante alejadas del nivel de toxicidad.

Un beneficio adicional del litio con respecto al ácido iopanoico es que no interfiere con la captación de ^{131}I, y no sólo no debe suspenderse previo a la administración de una dosis terapéutica, sino que optimiza los efectos de la misma [18-21].

En resumen, el uso de litio permitió en esta paciente un control rápido y reiterado de las hormonas tiroideas, a una dosis baja y alejada del rango de toxicidad. Por lo tanto consideramos que se trata de una alternativa terapéutica muy ventajosa para el control agudo del hipertiroidismo.

Bibliografía

1. Fontanilla, J.C; Schneider, A.B.; Sarne, D.H. The use of oral radiographic contrast agents in the management of hyperthyroidism. Thyroid 11:561-565, 2001.
2. Reyes, A.; Bruno, C.; Guillén, C. y col. Tratamiento prolongado del hipertiroidismo con ácido iopanoico. Modificaciones del TBII y del estado tiroideo. XXXII Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Mar del Plata, 1987.
3. Lazarus, J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-realising hormone. Thyroid 8:909-913, 1998.
4. Cooper, D.S. Treatment of thyrotoxicosis. En: Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Braverman, L.E.; Utiger, R.D. eds.. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pág. 691, 2000.
5. Kirov, G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. J Affect Disord 50:33, 1998.
6. Bocchetta, A.; Bernardi, F.; Pedditzi, M. y col. Thyroid abnormalities during lithium treatment. Acta Psychiatr Scand 83:193, 1991.
7. Schou, M.; Amdisen, A.; Jensen, S. y col. Occurrence of goitre during lithium treatment. Br Med J iii:710-713, 1968.
8. Wolff, J. Lithium interactions with the thyroid gland. En: Lithium Controversies and Unresolved Issues. Cooper, T.B.; Gershon, S.; Kline, N.S. et al (eds). Excerpta Medica, Amsterdam, pag. 310-322, 1978.
9. Mannisto, P.T. Endocrine side-effects of lithium. En: Handbook of Lithium Therapy. Johnson, F.N. (ed). MTP Press, Lancaster, pag. 310-322, 1980.
10. Lazarus, H.; Bennie, E.H. Effect of lithium on thyroid function in man. Acta Endocrinol (Copenh) 70:266-272, 1972.
11. Lazarus, J.H. The effect of lithium on the thyroid gland. En: Pharmacotherapeutics of the Thyroid Gland. Handbook of Experimental Pharmacology. Weetman, A.P.; Grossman, A. (eds). Springer-Verlag, Berlin, Vol 128 pag. 207-223, 1997.
12. Waldman, S.A.; Park, D. Myxedema coma associated with lithium therapy. Am J Med 87:355-356, 1989.
13. Kushner , J.P.; W artofsky , L. Lithium-thyroid interactions. An overview. En: Lithium and the Endocrine System. Johnnson, N.F. (ed). Karger, Lancaster, pag. 74-98, 1988.
14. Bocchetta, A.; Bernardi, F.; Burrai, C. y col. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment. A 2-year follow-up study. Acta Psych Scand 86:38-41, 1992.
15. Barclay, M.L.; Brownlie, B.E.; Turner, J.G. y col. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf) 40:759, 1994.
16. Segal, R.L.; Rosenblatt, S.; Eliasoph, I. Endocrine exophthalmos during lithium therapy of manic depressive disease. N Engl J Med 289:136-138, 1973.
17. Lazarus, J.H.; John, R.; Bennie, E.H. y col. Lithium therapy and thyroid function: A long-term study. Psychol Med 11:85-92, 1981.
18. Bal, C.S.; Kumar, A.; Pandey, R.M. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid 12(5):399-405, 2002.
19. Bogazzi, F.; Bartalena, L.; Campomori, A. y col. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 87(10):4490-5, 2002.
20. Bogazzi, F.; Bartalena, L.; Brogioni, S. y col. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 84(2):499-503, 1999.
21. Hoogenber g, K.; Beentjes, J.A.; Piers, D.A. Lithium as an adjunct to radioactive iodine in treatment-resistant Graves thyrotoxicosis. Ann Intern Med 129(8):670, 1998.
22. Koong, S.S.; Reynolds, J.C.; Movius, E.G. y col. Lithium as a potential adjuvant to ^{131}I ^{131}I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 84(3): 912-6, 1999.
23. Reynolds, J.C.; Robbins, J. The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. Semin Nucl Med 27(2): 152-64, 1997.
24. Pons, F.; Carrio, I.; Estorch, M. y col. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcino-

ma. Clin Nucl Med 12(8): 644-7, 1987.
25. Lazar us, J.H.; Addison, G.M.; Richards, A.R. y col. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. Lancet 2:1160-1162, 1974.
26. Turner, J.G.; Brownlie, B.E.W.; Sadler, W.A. y col. An evaluation of lithium as an adjunct to carbimazole treatment in acute thyrotoxicosis. Acta Endocrinol (Kbh) 83:86-92, 1976.
27. Boehm, T.M.; Burman, K.D.; Barnes, S. y col. Lithium and iodine combination therapy for thyrotoxicosis. Acta endocrinol 94:174-183, 1980.
28. Bur ch, H.F.; W artofsky , L. Life-Threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 22:263-277, 1993.
29. Wartofsky, L.; Burman, K.D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyoid sick syndrome". Endocr Rev 3:164-217, 1982.
30. Baldessarani, R. Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B. (ed). Mc Graw-Hill Interamericana, México DF, pag 378, 1996.
31. Mochinaga, N.; Eto, T.; Maekawa, Y. y col. Successful preoperative preparation for thyroidectomy in Graves' disease using lithium alone: report of two cases. Surg Today 24(5):464-7, 1994.
32. Takami, H. Lithium in the preoperative preparation of Graves' disease. Int Surg 79(1):89-90, 1994.
33. Takami, H.; Shikata, J. Graves' disease with severe iodine allergy: successful surgery after lithium carbonate treatment. Case report. Eur J Surg 157(8):489-90, 1991.
34. Dickstein, G.; Schechener, C.; Adawi, F. y col. Lithium treatment in amiodarone induced thyrotoxicosis. Am Journal Med 102:454-458, 1997.
35. Wunsch, C.; Heberling, H.J. Results of lithium treatment in severe hyperthyroidism. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 44:26-31, 1984.
36. Eulr y, F.; Orgiazzi, J.; Mornex, R. Do lithium salts have a place in the treatment of severe hyperthyroidism? Nouv Presse Med 6:2955-8, 1977.