

Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea

RESUMEN

El incremento del uso de anticonceptivos hormonales es cada vez más frecuente. Las pruebas de función tiroidea pueden resultar alteradas en usuarias de anticonceptivos hormonales y los tratamientos con hormonas tiroideas o antitiroideas pueden ser erróneos. Ninguna sustancia química, prescrita como medicamento, es inocua, por lo que deben considerarse los efectos secundarios de cualquier fármaco. Existen pocos estudios de los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales y la información relacionada con su interacción en la función tiroidea es escasa.

Palabras clave: anticonceptivos hormonales, pruebas de función tiroidea, síndrome eutiroideo.

Denise N Benardete-Harari¹
Christian Navarro-Gerrard²
Diego Meraz-Ávila³
Tamar Alkon-Meadows⁴
Haiko Nellen-Hummel²
José Halabe-Cherem²

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia.

² Departamento de Medicina Interna.

Centro Médico ABC.

³ Ginecoobstetra y uroginecólogo, Hospital Médica Sur Lomas.

⁴ Médico cirujano.

Hormonal contraceptives and alteration of thyroid function tests

ABSTRACT

The use of hormonal contraceptives has exponentially increased and day after day the use of these drugs is more common. If by any chance these patients, who use hormonal contraceptives, have a thyroid hormone function test done, there is a chance that the interpretation can be erroneous, leading to a misdiagnosis and mistreatment of these patients. No substance used is without side effects, this is why every time one gives out a drug one must know about its possible side effects. Very few studies analyze the secondary effects and interactions of hormonal contraceptives with the thyroid function tests.

Key words: Hormonal contraceptives, thyroid function tests, euthyroid sick syndrome.

Recibido: 26 de febrero 2015

Aceptado: 13 de mayo 2015

Correspondencia

Dra. Denise N. Benardete Harari
Centro Médico ABC.
Sur 136- 116
01120 México DF
dbh1714@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Benardete-Harari DN, Navarro-Gerrard C, Meraz-Ávila D, Alkon-Meadows T, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J. Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea. Med Int Méx 2015;31:590-595.

Síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea

Es una enfermedad que se caracteriza por alteraciones en las pruebas de función tiroidea, suele afectar a pacientes con enfermedades sistémicas (no tiroideas), quienes se someten a intervenciones quirúrgicas, que permanecen en ayuno o se encuentran en tratamiento con diversos fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales.¹

Las anormalidades de la función tiroidea en pacientes con síndrome sistémico no tiroideo se clasifican en:

- a) Concentraciones bajas de T3.
- b) Concentraciones bajas de T3 y T4.
- c) Concentraciones altas de T4 (principalmente provocadas por estrógenos).

Los pacientes con síndrome sistémico no tiroideo, con concentraciones altas de T4 también cursan con elevadas concentraciones de globulina fijadora de tiroxina (TBG), mientras que la T4 libre se encuentra dentro de los parámetros normales. Esta alteración ocurre por la prescripción de anticonceptivos estrogénicos orales, por lo que se incluyen en este síndrome.¹

Metabolismo de la glándula tiroides

La secreción de tirotrópina (TSH) se inhibe por el desequilibrio de las concentraciones de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), y es liberada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).¹⁻²⁷

Con la influencia de TSH, las células foliculares tiroideas realizan secuencialmente dos funciones: 1) oxidación de yoduro y yodación de tirosina, y 2) síntesis de T3 y T4.

El yodo es captado por las células tiroideas, que después de ser oxidado se incorpora con algunos residuos de tirosina de la tiroglobulina (globulina

fijadora de tiroxina), para acoplarse y formar T4 y T3. La glándula tiene grandes depósitos de globulina fijadora de tiroxina localizados en el lumen de las células foliculares; una vez hidrolizados se sintetizan la T4 y T3, y son liberadas a la circulación para enlazarse con proteínas específicas, principalmente de globulina fijadora de tiroxina.^{1,3,18,20,26}

Los medicamentos pueden afectar diferentes procesos del metabolismo y se agrupan según el sitio que afectan en:

1. Alteraciones en la secreción de TSH.
2. Secreción de hormonas tiroideas que provocan hiper o hipotiroidismo.
3. Alteraciones en la absorción de T4.
4. Alteración del transporte sérico de T4 y T3: factores que incrementan o disminuyen la concentración de tiroglobulina (en este paso actúan los estrógenos).
5. Inhibición sérica de hormonas asociadas con globulina fijadora de tiroxina.
6. Cambios en el metabolismo de T4 y T3.
7. Medicamentos que ejercen su función directa en la T4-5-monodesyodasa.

Fármacos que aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina

Diversos fármacos incrementan la concentración de globulina fijadora de tiroxina y provocan hipertiroxemia eutiroidea, es decir, aumento de la tiroxina total, altas concentraciones de T4, elevadas o normales de T3, y normales de TSH y de hormonas libres. En este caso el paciente no requiere tratamiento, debido a que se encuentra eutiroideo.^{1,27-33}

Los anticonceptivos hormonales suelen aumentar la concentración de globulina fijadora de tiroxina y generar un efecto dosis-dependiente.³⁴⁻⁵⁰

Los fármacos que aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina incluyen: estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, heroína, metadona, 5-fluoracilo, mitotane, clofibrato y cerfenazina.

Otras condiciones que aumentan la producción de globulina fijadora de tiroxina comprenden: embarazo, enfermedad hepática, porfiria aguda intermitente, SIDA, linfomas, entre otros.

Anticonceptivos y perfil tiroideo

Los exámenes de perfil tiroideo y sus respectivas interpretaciones son:

- d) TSH: es la prueba diagnóstica más efectiva para establecer el diagnóstico de hiper e hipotiroidismo.
- e) T4: la glándula tiroides secreta principalmente T4, que puede detectarse en dos formas: unida a proteínas (inactiva) o libre (activa).
- f) T3: es una prueba útil en casos de sospecha clínica de hipertiroidismo, con concentraciones bajas de T4 libre. Cuando la concentración de T3 se encuentra elevada puede ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica. No es útil para el diagnóstico de hipotiroidismo.
- g) Inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI): es un autoanticuerpo detectado en pacientes con enfermedad de Graves, que limita la función de TSH y estimula la tiroides.
- h) Anticuerpos antiperoxidasa (TPOab): suelen detectarse en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Existen dos variantes de estos autoanticuerpos: los antitiroglobulina (TG) y los antitiroperoxidasa (Tpo).
- i) Globulina fijadora de tiroxina (TBG): es una determinación cuantitativa confiable de la función tiroidea; puede utilizarse como marcador de la hormona tiroidea

circulante total. En pacientes con estado eutiroides sus valores normales se encuentran entre 3 y 7.5 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$.⁷⁻¹⁷

Durante el análisis del perfil tiroideo debe sospecharse de factores ambientales relacionados con alteraciones en los resultados de laboratorio, aún en pacientes con función tiroidea normal. El factor con mayor interferencia en el perfil tiroideo se asocia con exposición a medicamentos que contienen yodo o medios de contraste.^{7-17 y 34-50}

Los anticonceptivos hormonales, específicamente los estrogénicos, pueden generar cambios en los resultados del perfil tiroideo. La progesterona no ha demostrado provocar cambios.^{7-17,27-33}

Efectos de los anticonceptivos hormonales en la globulina fijadora de tiroxina

La principal proteína transportadora de hormonas tiroideas es la "globulina fijadora de tiroxina (TBG)", una glucoproteína sintetizada en el hígado, donde los estrógenos aumentan su síntesis y disminuyen su depuración.¹⁻²⁶

Los anticonceptivos orales, debido a su componente estrogénico, incrementan las concentraciones de TBG y las de proteína transportadora de yodo. La disminución inicial de tiroxina libre se compensa por el incremento de su secreción, con lo que se elevan las concentraciones totales de la hormona, pero las de hormona libre (forma biológicamente activa) permanecen normales y mantienen la homeostasis.^{1-26,34-5}

El aumento de la globulina fijadora de tiroxina enlaza más T4 y T3 del suero, lo que produce una disminución transitoria de hormonas libres, seguida del aumento compensatorio de la concentración total de hormonas tiroideas, debido a mayor síntesis. Los valores de T4 y T3 pueden duplicarse. Esta elevación de las hormonas totales

puede conducir, erróneamente, al diagnóstico de hiperfunción tiroidea.⁷⁻¹⁷

Las pacientes con alguna enfermedad de la glándula tiroidea no tienen contraindicación para la prescripción de anticonceptivos orales; sin embargo, los estrógenos pueden exacerbar un estado hipotiroideo subclínico preexistente o la necesidad de incrementar la dosis de hormona tiroidea exógena.²²⁻²⁶ Las pacientes con hipertiroidismo tampoco tienen contraindicación, pero debe considerarse alguna modificación en las pruebas funcionales que producen los estrógenos.⁷⁻¹⁷

Las dosis habituales de etinil estradiol (20-35 mg/día) incrementan la concentración de globulina fijadora de tiroxina en 50% de los casos, las hormonas tiroideas en 25-30%; el efecto total se refleja después de un mes de iniciar el tratamiento.^{1-26,33-50} Los estrógenos transdérmicos no producen este efecto, pues no realizan el paso del metabolismo hepático. La prescripción de progestágenos no modifica el efecto de la globulina fijadora de tiroxina.³⁴⁻⁵⁰

Una manera indirecta de determinar los cambios séricos es la excreción de T4. La concentración elevada de T4 total pronostica que también se incrementará la excreción urinaria de T4.⁷⁻¹⁷ Un estudio demostró que la excreción urinaria de T4 no variaba entre el grupo experimental y el control.²⁰ La conclusión describió el mecanismo fisiológico, donde solo puede filtrarse glomerularmente la fracción de T4 libre, porque los estrógenos aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina sin alterar los valores de T4 libre; no se registraron diferencias en la excreción de T4 en los grupos de estudio.²⁰

Otra alteración que provocan los estrógenos en las hormonas tiroideas es la interferencia con la absorción de T3 radioactiva por los eritrocitos, que resulta en una enfermedad similar al hipo-

tiroidismo.¹ Estudios en pacientes que recibieron más de 10 preparaciones diferentes de anticonceptivos hormonales (estrógenos) tuvieron elevadas concentraciones de globulina fijadora de tiroxina y disminución en la absorción de T3 radioactiva.²⁴ Por lo tanto, si se desea controlar la función tiroidea de alguna usuaria de anticoncepción hormonal oral, deberá evaluarse la concentración de T4 o T3 libres.

CONCLUSIÓN

Existen múltiples alteraciones implicadas en los mecanismos que aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina que aún no son bien comprendidos. Es importante conocer la fisiopatología del síndrome de enfermedad no sistémica tiroidea, pues cada día se registran más usuarias de anticonceptivos hormonales orales y si no dominamos esta información, se realizará un mal diagnóstico de la enfermedad tiroidea, incluso iniciar el tratamiento médico cuando no es requerido.

Los estrógenos son las principales hormonas relacionadas con alteraciones en las pruebas de función tiroidea. La progesterona no ha demostrado generar cambios a este nivel.

Los anticonceptivos no parecen relacionarse con afección orgánica de la glándula tiroidea; sin embargo, la información asociada con la interacción de los medicamentos y la función tiroidea es escasa, no concluyente y desactualizada.

REFERENCIAS

1. Halabe J, Mercado M, Nellen H. Tiroides. Guía práctica para el clínico. 3ª ed. México: Manual Moderno, 2001.
2. Braverman L. Thyroid tests. National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service Publication, 2014. [En línea]. Dirección URL: <<http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/diagnostic-tests/thyroid-tests/Pages/default.aspx>>.
3. Guyton AC. Medical physiology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

4. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Gordon-Barabegzki F, Baron MA, Lifahitz-Guinzberg A. Pruebas de función tiroidea en una muestra de pacientes hospitalizados. *Arch Invest Med* 1989;20:327-333.
5. Oral contraceptives and tests of thyroid function. *Br Med J* 1996;2:1545.
6. Barsivala V, Virkar K. Thyroid functions of women taking oral contraceptives. *Adv Plan Parent* 1974;9:38-42.
7. Djahanbakhch O, Barraclough J, Hargreaves T, Sykes DW. Thyroid function tests and oral contraceptives. *Br Med J* 1977;28:1413.
8. Winikoff D, Taylor K. Oral contraceptives and thyroid function tests. *Med J Aust* 1966;2:108-112.
9. Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J, Diaz de León-Ponce M, Lifahitz-Guinzberg A. Alteraciones en las pruebas de función tiroidea en el paciente en estado crítico. *Rev Med Crit Terap Int* 1990;4:28-29.
10. Fowler MJ, Pannone AF, Blevins LS. Pitfalls to avoid while interpreting thyroid function tests: five illustrative cases. *Contraception* 2000;62:289-295.
11. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Gordon-Barabegzki F, Lifahitz-Guinzberg A. El síndrome del eutiroideo enfermo. *Gac Med Mex* 1992;128:211-214.
12. el-Mahgoub S, Karem M, Ammar R, Ghareeb A. The effects of injectable contraceptives on the direct thyroid function tests. *Adv Intern Med* 1972;18:345-362.
13. Djahanbakhch O, Barraclough J, Hargreaves T, Sykes DW. Thyroid function tests and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1977;15:35-37.
14. Winikoff D. Oral contraceptives and thyroid function tests. The diagnosis of thyroid disease. *J Periodontol* 1971;42:273-275.
15. Miller JP, Coupal JJ. Thyroid function tests: a review. *Br Med J* 1970;3:521.
16. Malinek M, Winikoff D. The one-step approach to thyroid function tests. The diagnostic thyroxine ratio (DTR)/serum thyroxine (T4) level combination. *Mater Med Pol* 1975;7:126-132.
17. Sterling K. Thyroid function tests. *Fertil Steril* 1972;23:24-28.
18. Tata JR. Transport of thyroid hormones. *Br Med Bull* 1960;16:142-147.
19. Walser HC, Margulis RR, Ladd JE. Effects of prolonged administration of progestins on the endometrium and the function of the pituitary, thyroid and adrenal glands. *Int J Fertil* 1964;9:189-195.
20. Chan V, Besser GM, Landon J. Effects of oestrogen on urinary thyroxine excretion. *Br Med J* 1972;4:699-701.
21. Frank P, Kay CR. Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *Mod Med Asia* 1978;14:7-10.
22. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-1749.
23. Frank P, Kay CR. Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1978;2:1531.
24. Hollander CS, Garcia AM, Sturgis SH, Selenkow HA. Effect of an ovulatory suppressant on the serum protein-bound iodine and the red-cell uptake of radioactive tri-iodothyronine. *N Engl J Med* 1963;269:501-504.
25. Larsson-Cohn U. Oral contraception and serum protein-bound iodine. *Lancet* 1965;1:317.
26. Toft AD, Seth J, Kirkham KE, Marshall A, Irvine WJ. Assessment of *in vitro* thyroid function tests in 100 consecutive patients referred to a thyroid clinic. *J Obstet Gynaecol India* 1973;23:33-37.
27. Schatz DL, Palter HC, Russell CS. Effects of oral contraceptives and pregnancy on thyroid function. *Can Med Assoc J* 1968;99:882-886.
28. Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P, et al. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:219-226.
29. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am* 2012;96:235-256.
30. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:173-193.
31. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Amer Colleg of Obst and Gynec N Am* 2006;108:1283-1292.
32. Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P, et al. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *South Med J* 2002;95:486-492.
33. Hernandez-Juarez J, Garcia-Latorre EA, Moreno-Hernandez M, Moran-Perez JF, et al. Metabolic effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant in Mexican women: a prospective study. *Reprod Health* 2014;11:33.
34. Saulny de Jorge J. Anticonceptivos orales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977;37:537-552.
35. Zanconato G, Zigelboim I, Ros A. Anticoncepción, principios científicos y prácticos. Caracas: Ediciones de la Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela, 1988;312-318.
36. Jutras ML. Estrogen-progestins combinations. *Handbook of drug therapy in reproductive endocrinology and infertility*. Boston: Little Brown and Co., 1990;44-59.
37. Terán Dávila J, Carlos Rosales J. Una aproximación fisiopatológica y clínica al uso de anticonceptivos orales en pacientes con riesgo. *Gac Md Caracas* 1998;106:465-479.
38. Koetsawang S. Once-a-month injectable contraceptives: efficacy and reasons for discontinuation. *Contraception* 1994;49:361-385.
39. Sang GW. Pharmacodynamic effects of once-a-month combined injectable contraceptives. *Contraception* 1994;49:293-301.

40. Topozada MK1. Existing once-a-month combined injectable contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1540-1544.
41. Smith MA, Youngkin EQ. Current perspectives on combination oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1984;63:764-770.
42. Benagiano G, Primiero FM. Long acting contraceptives. Present status. *J Reprod Med* 1983;28:85-91.
43. Odland V, Weiner E, Victor A, Johansson ED. Effects on sex hormone binding globulin of different oral contraceptives containing norethisterone and lynestrenol. *J Reprod Med* 1980;24:119-126.
44. Carol W, Börner A, Klinger G, Greinke C. Transcortin as an indicator of estrogenic potency in oral contraceptives. *Lipids* 1980;15:39-44.
45. Briggs M. Metabolic sequelae of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:217-219.
46. Chang MC. Development of the oral contraceptives. *Br Med J* 1978;2:771-772.
47. Weeke J, Hansen AP. Serum tsh and serum T3 levels during normal menstrual cycles and during cycles on oral contraceptives. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:657-668.
48. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. *Metabolism* 1971;20:878-889.
49. Briggs MH, Briggs M. Contraceptives and serum proteins. *Fertil Steril* 1970;21:469-481.
50. Tyler ET, Levin M, Elliot J, Dolman H. Present status of injectable contraceptives: results of seven-years study. *Fed Proc* 1970;29:1211-1219.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.