

# Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity

## Actualizaciones clínicas

### Coordinación:

Antonio Pérez Pérez

Beneficio de supervivencia asociado a la disfunción endocrina tras el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario para cánceres no tiroideos

Hipofisitis por inhibidores del punto de control inmunitario: retos en el diagnóstico y el tratamiento

Infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) y enfermedad tiroidea. Una actualización

Tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.



Current Opinion in  
**Endocrinology,  
Diabetes and Obesity**

---

Editor-in-Chief **Lewis E Braverman**, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

---

**EDITORIAL BOARD**

**Ronald A Arky, MD**

Harvard Medical School, USA

**Daniel T Baran, MD**

University of Massachusetts Medical Center USA

**G M Besser, MD, DSC, FRCP**

Saint Bartholomew's Hospital, UK

**Rosalind S Brown, MD**

Harvard Medical School, USA

**Barbara Corkey, PhD**

Boston Medical Center, USA

**Jean-Pierre Despres, PhD**

CHUL Research Center, Canada

**Robert Dluhy, MD**

Brigham & Women's Hospital, USA

**Robert Gagel, MD**

MD Anderson Cancer Center, USA

**Janet Hall, MD**

Massachusetts General Hospital, USA

**Ursula Kaiser, MD**

Brigham & Women's Hospital, USA

**Wendy Kuohung, MD**

Boston University Medical School, Boston, USA

**Claude Labrie, MD**

Quebec, Canada

**Alan M McGregor, MD**

King's College School of Medicine, UK

**Oluf Pedersen, MD**

Steno Diabetes Center, Denmark

**Bruce G Robinson, MD**

The University Clinic, Australia

**Alan Rogol, MD**

INSMED Pharmaceuticals, USA

**Neil Ruderman, PhD, MD**

Boston Medical Center, USA

**Arthur B Schneider, MD**

University of Illinois at Chicago, USA

**Paul M Stewart, MD, FRCP**

Queen Elizabeth Hospital, UK

**Klaus Hening Usadel, MD**

Universitätsklinik, Germany

**Mary Lee Vance, MD**

University of Virginia Health Systems, USA

---

# Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity

---

Actualizaciones clínicas

## COORDINADOR DE LA ACTIVIDAD

**Dr. Antonio Pérez Pérez**  
**Presidente de la SED**  
**Director de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición.**  
**Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.**  
**Profesor Asociado. Universidad Autónoma de Barcelona**

Reservados todos los derechos. © 2021 Wolters Kluwer Health Inc. © 2021 Springer Healthcare Ibérica S.L.

Estos cuatro artículos son la traducción de la versión original en inglés de "1. Survival benefit of endocrine dysfunction following immune checkpoint inhibitors for nonthyroidal cancers. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:517–524; 2. Hypophysitis from immune checkpoint inhibitors: challenges in diagnosis and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:427–434; 3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection and thyroid disease. An update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:525–532; 4. Long-term antithyroid drug therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:510–516" publicados por Lippincott Williams & Wilkins, una división de Wolters Kluwer Health, que no asume responsabilidad alguna por los errores cometidos en la traducción realizada de los artículos originales.

Ninguna parte o contenido de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin la previa autorización por escrito del propietario del copyright, excepto para citas breves en artículos y revisiones.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, el Editor no se responsabiliza de la vigencia o actualización de la información o de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Asimismo, no se responsabiliza de los posibles perjuicios y/o daños a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información métodos, productos, instrucciones e ideas que se expresan en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, el Editor recomienda que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La utilización de marcas comerciales únicamente responde a propósitos de identificación del producto y no implica promoción publicitaria del mismo. Las opiniones expresadas no reflejan necesariamente la visión del Editor o de la Junta Editorial de revista.

Lippincott Williams & Wilkins, a business of Wolters Kluwer Health and its affiliates take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.



**Springer Healthcare Ibérica S.L.**

Rosario Pino, 14 – 4ª Planta. 28020 Madrid. Spain

Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89

E-mail: Miguel.Quesada@springer.com

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group



Current Opinion in

# Endocrinology, Diabetes and Obesity

---

## CONTENIDOS

---

- 3** **Introducción**
  
- 4** **Beneficio de supervivencia asociado a la disfunción endocrina tras el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario para cánceres no tiroideos**  
*Anupam Kotwal y Mabel Ryder*
  
- 13** **Hipofisitis por inhibidores del punto de control inmunitario: retos en el diagnóstico y el tratamiento**  
*Anupam Kotwal*
  
- 22** **Infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) y enfermedad tiroidea. Una actualización**  
*Thomas H. Brix y Laszlo Hegedüs*
  
- 31** **Tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos**  
*David S. Cooper*
  
- 40** **Cuestionario de acreditación**

# The Current Opinion Journal Series



Wolters Kluwer  
Health

Lippincott  
Williams & Wilkins

## Enhanced access to the latest clinical research advances with the Current Opinion journal series

World-leading expert reviews of current clinical research developments from Lippincott Williams and Wilkins

### Subscribe to Current Opinion in...

- Allergy and Clinical Immunology
- Anesthesiology
- Cardiology
- Clinical Nutrition and Metabolic Care
- Critical Care
- Endocrinology, Diabetes and Obesity
- Gastroenterology
- Hematology
- HIV and AIDS
- Infectious Diseases
- Lipidology
- Nephrology and Hypertension
- Neurology
- Obstetrics and Gynecology
- Oncology
- Ophthalmology
- Organ Transplantation
- Otolaryngology & Head and Neck Surgery
- Pediatrics
- Psychiatry
- Pulmonary Medicine
- Rheumatology
- Supportive and Palliative Care
- Urology

[lww.com](http://lww.com)

# Introducción

En este tercer módulo de “**Actualizaciones Clínicas. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 2021**” se incluyen 4 artículos seleccionados de los publicados en los números de agosto y octubre de 2021 en la revista *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Se incluyen dos artículos que ofrecen información actualizada sobre la presencia de disfunción endocrina como factor pronóstico, así como los retos diagnósticos y terapéuticos de la hipofisitis en los pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario. Los dos últimos artículos abordan la relación entre SARS-CoV-2 y la enfermedad tiroidea, y el tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos en la enfermedad de Graves. Considero que los cuatro artículos son de interés para especialistas en endocrinología y nutrición que realizan actividad clínica, por tratarse de procesos en los que concurren la relevancia clínica y la existencia de controversia y/o novedades en su fisiopatología y manejo.

En el primer trabajo seleccionado “**Beneficio de supervivencia asociado a la disfunción endocrina tras el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario para cánceres no tiroideos**”, Anupam Kotwal y Mabel Ryder revisan la asociación entre la disfunción endocrina asociada al empleo de inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) y la supervivencia en los pacientes con cáncer. Muestran que los acontecimientos adversos de tipo inmunitario (AAi) tiroideos se asocian a una mejora de la supervivencia, y sugieren que la identificación de la susceptibilidad a presentar AAi tiroideos podría mejorar en el futuro la selección de los pacientes para el empleo de ICI. Además, esta relación puede tener consecuencias para mejorar la eficacia antitumoral y para desarrollar nuevas inmunoterapias para el cáncer de tiroides avanzado.

En el artículo “**Hipofisitis por inhibidores del punto de control inmunitario: retos en el diagnóstico y el tratamiento**”, Anupam Kotwal resume la evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipofisitis inducida por inhibidores del punto de control inmunitario (ICI). Remarca la importancia de la vigilancia clínica y hormonal de la hipofisitis por la prevalencia, el carácter inespecífico de los síntomas y la morbilidad importante que se da con una detección tardía. Explica la importancia de la vigilancia clínica y hormonal de la hipofisitis; el tratamiento y seguimiento multidisciplinarios mejoran la calidad de la asistencia en estos pacientes.

En el tercer artículo seleccionado “**Infeción por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) y enfermedad tiroidea. Una actualización**”, Thomas H. Brix y Laszlo Hegedüs revisan la relación entre la infección por el síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) y las enfermedades tiroideas. Los pacientes con disfunción tiroidea no presentan un aumento del riesgo de contraer el SARS-CoV-2, y tampoco se asocia esta enfermedad a un peor pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. La infección por el SARS-CoV-2 se asocia con la aparición de tirotoxicosis, síndrome de enfermedad eutiroidea, tiroiditis subaguda y enfermedad tiroidea autoinmune.

Finalmente, en el último trabajo incluido, “**Tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos**”, David S. Cooper actualiza la información sobre el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos. Datos recientes sugieren que el tratamiento con fármacos antitiroideos > 24 meses es seguro y se asocia a una probabilidad de remisión de la enfermedad de Graves superior a la observada con un tratamiento de corta duración. También puede asociarse a una mejor calidad de vida y mejores resultados clínicos que el tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía. Asimismo, es apropiado en niños y en adultos jóvenes y una opción razonable en los pacientes con buena evolución con dosis baja estable de antitiroideos.

**Dr. Antonio Pérez**

*Presidente de la SED*

*Director de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición*

*Profesor asociado. Universitat Autònoma de Barcelona*

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*



# Beneficio de supervivencia asociado a la disfunción endocrina tras el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario para cánceres no tiroideos

Anupam Kotwal<sup>a</sup> y Mabel Ryder<sup>b,c</sup>

## Objetivo de la revisión

Nuestro objetivo es realizar una revisión de los datos pertinentes en los que se ha evaluado la asociación entre la disfunción endocrina asociada al empleo de inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) y la supervivencia en los pacientes con cáncer, así como explicar los posibles vínculos moleculares entre ellas.

## Resultados recientes

Los ICI han revolucionado el tratamiento del cáncer pero han conducido también a múltiples acontecimientos adversos de tipo inmunitario (AAi). Los estudios realizados han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre la aparición de AAi y una mejora de la supervivencia, lo cual sugiere que existe un acoplamiento entre inmunidad antitumoral inducida por los ICI y la autoinmunidad. Los AAi tiroideos muestran una asociación intensa y muy frecuente con una mejora de la supervivencia, en especial en el contexto de una disfunción tiroidea manifiesta. Otros AAi endocrinos, como la hipofisitis y la diabetes son muy raros en este método de tratamiento, o tal vez el propio proceso de la enfermedad atenúe la mejora de la supervivencia. Los datos preclínicos y traslacionales indican un papel de los linfocitos T CD4+, los linfocitos T reguladores y/o las citocinas en la producción de los AAi, incluida la tiroiditis.

## Resumen

La aparición de AAi se asocia a una mejora de las respuestas tumorales y de la supervivencia en los pacientes con cáncer. Los AAi tiroideos, solos o en combinación con otros AAi, presentan una asociación muy intensa con una mejora de los resultados. No disponemos de biomarcadores de la respuesta a los ICI, a pesar de que se ha caracterizado bien la sensibilidad anatomopatológica y genómica que predice la eficacia de los ICI. La detección precoz de los AAi tiroideos puede identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de tener una respuesta antitumoral duradera a los ICI. Aunque los AAi y la inmunidad antitumoral parecen estar "acoplados", los estudios traslacionales indican la posibilidad de que se "desacoplen", lo cual permitiría alcanzar una eficacia antitumoral dentro de un mayor margen de seguridad.

## Palabras clave

*checkpoint inhibitor, hypophysitis, immune-related adverse event, thyroid, thyroiditis*

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra los puntos de control inmunitarios, es decir el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) [ipilimumab, tremelimumab], la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) [pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab] y el ligando de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-L1) [atezolizumab, avelumab, durvalumab]. Estos ICI anulan la represión de los linfocitos T citotóxicos, con lo que restablecen y reclutan la inmunidad antitumoral del huésped, dando lugar a una activación, proliferación y función potentes de los linfocitos T [1,2]. Los ICI se

utilizaron inicialmente para el tratamiento del melanoma y actualmente se ha demostrado que producen respuestas duraderas en un amplio espectro de cánceres, y sus indicaciones se continúan ampliando [3].

<sup>a</sup> Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, <sup>b</sup> Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition and <sup>c</sup> Department of Medical Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Correspondencia: Mabel Ryder, MD, Assistant Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Department of Medical Oncology, Rochester, Minnesota, Estados Unidos. Correo electrónico: ryder.mabel@mayo.edu

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2021, 28:517–524

DOI:10.1097/MED.0000000000000664

## ASPECTOS CLAVE

- La disfunción tiroidea debida a los inhibidores del punto de control inmunitario muestra una asociación muy intensa con una mejora de la supervivencia.
- La disfunción hipofisaria debida a los inhibidores del punto de control inmunitario muestra un beneficio de supervivencia de menor grado, debido en parte a su rareza y su morbilidad.
- El desacoplamiento de la inmunidad antitumoral y la autoinmunidad puede permitir una mejor respuesta tumoral con un margen de seguridad más amplio.
- La tiroiditis debida a los inhibidores del punto de control inmunitario puede ser un modelo básico para desarrollar nuevas inmunoterapias para el cáncer de tiroides avanzado.

Sin embargo, junto con las respuestas antitumorales sorprendentes, han surgido muchos acontecimientos adversos de tipo inmunitario (AAi), que en su mayor parte afectan a los tejidos endocrinos, cutáneos, gastrointestinales y pulmonares [1,2]. De entre los diversos AAi endocrinos, la disfunción tiroidea es frecuente y está bien caracterizada clínicamente, tanto en los ensayos clínicos de los ICI como en estudios de cohorte institucionales [4<sup>•</sup>,5,6,7<sup>••</sup>,8<sup>••</sup>,9–11]. Recientemente, los estudios realizados han puesto de manifiesto una ventaja de supervivencia, en especial en los pacientes que presentan AAi tiroideos [7<sup>••</sup>,8<sup>••</sup>,12] (tabla 1). Ello resulta intrigante, ya que los biomarcadores de la respuesta los ICI son con frecuencia difíciles de establecer, en especial para cánceres muy infrecuentes, en los que no se dan la carga de mutación tradicional, las alteraciones genómicas susceptibles y/o el aumento de expresión del PD-L1 [13,14]. Identificar *a priori* la susceptibilidad a los AAi podría permitir su detección y tratamiento precoces, así como identificar a los pacientes que muestran una respuesta antitumoral robusta a los ICI. El conocimiento del fundamento molecular que relaciona los AAi con la inmunidad antitumoral podría permitir “desacoplar” estos efectos, ampliando por tanto el margen de seguridad y los beneficios antineoplásicos de los ICI.

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TIPO INMUNITARIO Y SUPERVIVENCIA

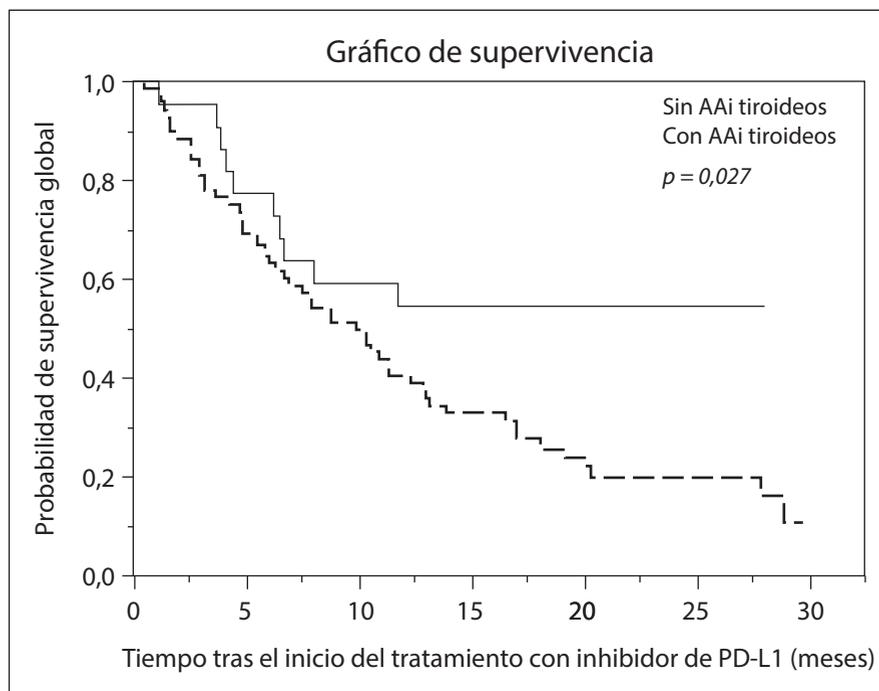
Múltiples estudios han mostrado una tendencia general a la mejora de la supervivencia en los pacientes que presentan AAi. En una revisión sistemática y metanálisis de un total de 7 ensayos clínicos,

37 estudios retrospectivos y 8 estudios prospectivos se observó que los pacientes con AAi tenían una mejor respuesta objetiva [hazard ratio (HR) 3,91, intervalo de confianza [IC] del 95% 3,05–5,02], supervivencia sin progresión (SSP) (HR 0,54; IC del 95% 0,46–0,62) y supervivencia global (SG) (HR 0,51; IC del 95% 0,41–0,59) [15]. En los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico o con melanoma, los AAi cutáneos y endocrinos mostraron una asociación robusta con una mejora de los resultados clínicos [15]. En un grupo de 623 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, la aparición de 1 AAi y los AAi multisistémicos se asociaron a una mejora incremental de la SG y la SSP en comparación con lo observado en los pacientes sin AAi [16]. Es interesante señalar que 3 de las 4 combinaciones de AAi multisistémicos incluyeron una disfunción tiroidea, lo cual confirma la obtención de un beneficio máximo de supervivencia cuando hay AAi tiroideos. La rareza y la morbilidad de la colitis, neumonitis y/o miocarditis inducidas por ICI puede explicar la ausencia de ventajas de supervivencia en presencia de estos AAi.

La asociación de los AAi con los resultados clínicos favorables podría indicar un efecto debido al sesgo de tiempo de garantía (STG), también denominado sesgo de tiempo de anticipación o sesgo de tiempo de inmortalidad, por el cual los pacientes que responden mejor a los ICI viven durante más tiempo al presentar AAi [15,17,18]. Este sesgo puede producirse a causa de la falta de ajuste estadístico en relación con el tiempo transcurrido hasta los eventos, que conduce a un sesgo favorable a un efecto del tratamiento o, en este caso, los AAi. En los datos agrupados de los estudios en los que se utilizaron análisis con puntos de referencia temporales para tener en cuenta el STG, Fan *et al.* [15] observaron asociaciones uniformes pero menos fuertes entre la SSP (HR 0,57, IC del 95% 0,47–0,68) y la SG (HR 0,54, IC del 95% 0,44–0,66), en los pacientes que presentaron AAi en comparación con los que no los presentaron. Para continuar evaluando los resultados obtenidos tras el empleo de ICI, incluidos los predichos por los AAi, será necesario validar estas asociaciones mediante un ajuste según el STG. Entretanto, el conocimiento de este “acoplamiento” entre los AAi y la inmunidad antitumoral tiene importantes consecuencias traslacionales.

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TIPO INMUNITARIO TIROIDEOS Y SUPERVIVENCIA

Los AAi endocrinos resultan especialmente intrigantes debido a su frecuencia creciente y su asociación con una mejora de la supervivencia. En los datos agrupados de 14 publicaciones, los AAi



**FIGURA 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier para la comparación de la supervivencia global en los pacientes con y sin AAI tiroideos después del tratamiento con un inhibidor del PD-L1; utilizado con permiso de Kotwal *et al.* [8<sup>■</sup>]. AAI, acontecimientos adversos de tipo inmunitario; PD-L1, ligando de la proteína 1 de muerte celular programada.

endocrinos mostraron una prolongación de la SSP (HR 0,57, IC del 95% 0,49–0,66) y la SG (HR 0,49, IC del 95% 0,41–0,58), aunque no se diferenciaron los diversos tipos de disfunción endocrina [15]. Los AAI endocrinos más frecuentes y mejor caracterizados son los que afectan al tiroides, con una incidencia de hasta un 21% tras el empleo de inhibidores de PD-1/PD-L1, pero menos comunes con el uso de un inhibidor del CTLA-4 [4<sup>■</sup>,5,6,8<sup>■</sup>]. Dado el examen sistemático que se realiza de la función tiroidea en los pacientes tratados con ICI, los AAI tiroideos suelen identificarse con facilidad y la mayoría de las veces consisten en una tiroiditis destructiva transitoria, con una breve fase tirotóxica seguida de una recuperación hasta al eutiroidismo o una progresión al hipotiroidismo; otra posibilidad es la forma de presentación inicial con hipotiroidismo [4<sup>■</sup>,6–10,19<sup>■</sup>]. Lo más frecuente es que el inicio de la disfunción tiroidea se produzca en los primeros 1-4 meses tras la instauración del tratamiento con el ICI [4<sup>■</sup>,8<sup>■</sup>,9]. En la mayor parte de los pacientes, los AAI tiroideos son asintomáticos o mínimamente sintomáticos [6–9]. El mantenimiento de los niveles de hormona tiroidea mediante levotiroxina si es necesario, o la simple vigilancia, permiten a los pacientes continuar con los ICI sin interrupción [4<sup>■</sup>].

Tiene interés señalar que la asociación entre los AAI y la mejora de la supervivencia se ha demostrado con la máxima frecuencia e intensidad para los AAI tiroideos (tabla 1). Nuestro grupo analizó a

pacientes tratados con un inhibidor del PD-L1, en los que se observó que la mediana de SG no se alcanzó en los que presentaron AAI tiroideos, en comparación con el valor de 9,8 meses (IC del 95% 6,3–12,9) en los pacientes que se mantuvieron eutiroides (figura 1) [8<sup>■</sup>]. Esta ventaja de supervivencia persistió tras aplicar un ajuste para la edad, el sexo y el tipo de cáncer, de tal manera que los pacientes con AAI tiroideos tuvieron una HR para la mortalidad de 0,49 (IC del 95% 0,25–0,99;  $p = 0,03$ ) en comparación con los pacientes sin AAI tiroideos [8<sup>■</sup>]. En otros estudios en los que se utilizaron estos datos se demostró una ventaja de SG persistente en los pacientes con cáncer que presentaban AAI tiroideos, con una HR para la mortalidad de entre 0,3 y 0,6 (tabla 1), lo cual sugiere una reducción de la mortalidad del 40%–70%. Tres estudios prospectivos [12,17,20] han mostrado también una ventaja de supervivencia con los AAI tiroideos; que fue coherente con la indicada por la mayor parte de datos retrospectivos (tabla 1).

Aunque la mayor parte de los estudios indicaron una ventaja de supervivencia con los AAI tiroideos considerados en conjunto, en algunos se han evaluado también los resultados clínicos según el subtipo. Muir *et al.* [7<sup>■</sup>] indicaron que los pacientes que presentaban una tirotoxicosis manifiesta tenían una SSP más prolongada (HR 0,68, IC del 95% 0,49–0,94;  $p = 0,02$ ) y una mayor duración de la SG (HR 0,57, IC del 95% 0,39–0,84;  $p = 0,005$ ) en comparación con

**Tabla 1.** Estudios de cohorte observacionales en los que se ha evaluado la asociación entre los acontecimientos adversos de tipo inmunitario tiroideos y la supervivencia en los pacientes con cáncer

Estudio	Cáncer	Clase de ICI	Total de pacientes	Pacientes con AAI tirotoxicosis manifiesta <sup>a</sup>	SG sin ajustar [mediana de tiempo y/o HR para la mortalidad (IC del 95%)]	SSP sin ajustar [mediana de tiempo y/o HR para la mortalidad (IC del 95%)]	HR ajustada para la mortalidad (IC del 95%)
Muir <i>et al</i> , 2021 [7**]	Melanoma	CTLA-4, PD-1	1.246	518 (154 con tirotoxicosis manifiesta) <sup>a</sup>	0,57 (0,39–0,84), <i>p</i> = 0,005	0,68 (0,49–0,97), <i>p</i> = 0,02	0,57 (0,39–0,84), <i>p</i> = 0,005
Ferreira <i>et al</i> , 2021 [53]	Mixto	CTLA-4, PD-1	161	29	3,3 frente a 1,8 años; <i>p</i> = 0,03	10,4 frente a 5,5 meses, <i>p</i> < 0,001	2,43 (1,13–5,23) <sup>b</sup> , <i>p</i> = 0,02
Zhou <i>et al</i> , 2021 [54]	CPNMC	PD-1	191	40	16,8 frente a 11,1 meses, <i>p</i> < 0,001	–	0,334 (0,196–0,571)
Luongo <i>et al</i> , 2021 [21]	Mixto	CTLA-4, PD-1	96	36 <sup>c</sup>	Mediana no alcanzada frente a 19 meses; 0,41 (0,20–0,87), <i>p</i> = 0,02	13 frente a 6 meses; 0,82 (0,47–1,43), <i>p</i> = 0,01	–
Lui <i>et al</i> , 2021 [55]	Mixto	CTLA-4, PD-1	103	17	–	–	0,34 (0,17–0,71), <i>p</i> = 0,004
Inaba <i>et al</i> , 2021 [22]	Mixto	CTLA-4, PD-1, PD-L1	25 (15 permanente, 10 transitoria)	–	Supervivencia exacta no indicada, <i>p</i> = 0,03	–	–
Basak <i>et al</i> , 2020 [23]	Mixto	PD-1	168	54 (34 subclínica, 20 manifiesta) <sup>c</sup>	0,18 (0,04–0,76), <i>p</i> = 0,02	0,39 (0,15–0,998), <i>p</i> = 0,05	–
Kotwal <i>et al</i> , 2020 [8**]	Mixto	PD-L1	91	23	Mediana no alcanzada frente a 9,3 meses, <i>p</i> = 0,03	–	0,49 (0,25–0,99), <i>p</i> = 0,03
Yamauchi <i>et al</i> , 2019 [11] <sup>e</sup>	Mixto	PD-1	200	67	16,1 frente a 13,6 meses; 0,61 (0,39–0,93), <i>p</i> = 0,02	4,9 frente a 2,9 meses; 0,66 (0,46–0,95), <i>p</i> = 0,03	–
Sakakida <i>et al</i> , 2019 [56]	Mixto	PD-1	150	25	15,6 frente a 5,9 semanas; 0,34 (0,13–0,75), <i>p</i> = 0,01	66 frente a 27 semanas; 0,50 (0,26–0,89), <i>p</i> = 0,02	0,42 (0,16–0,97), <i>p</i> = 0,04
Peiro <i>et al</i> , 2019 [17] <sup>d,e</sup>	CPNMC	PD-1	55	8	Mediana no alcanzada frente a 244 días; 0,4 (0,17–0,94), <i>p</i> = 0,04	–	–
Sbardella <i>et al</i> , 2019 [25]	Mixto	PD-1	126	29	19,4 frente a 13,3 meses; 2,54 (9,0–19,0), <i>p</i> = 0,27	8,4 frente a 6,8 meses; 0,43 (7,6–9,2), <i>p</i> = 0,35	–
Mushref <i>et al</i> , 2020 [26]	Mixto	CTLA-4, PD-1	186	17	523 frente a 639 días, <i>p</i> = 0,57	–	–
Kim <i>et al</i> , 2017 [20] <sup>d</sup>	CPNMC	PD-1	58	19	118,0 frente a 71,0 días, <i>p</i> = 0,03	118,0 frente a 61,0, <i>p</i> = 0,01; 0,38 (0,17, 0,85)	0,11 (0,01–0,92)
Osorio <i>et al</i> , 2017 [12] <sup>d</sup>	CPNMC	PD	51	10	0,29 (0,09–0,94), <i>p</i> = 0,04	0,58 (0,27, 1,21)	–

AAI, acontecimientos adversos de tipo inmunitario; CPNMC, cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando de la proteína 1 de muerte celular programada; SG, supervivencia global; SSP, supervivencia sin progresión.

<sup>a</sup>Supervivencia asociada a una tirotoxicosis manifiesta.

<sup>b</sup>Hazard ratio para la mortalidad en la comparación del grupo de control con el grupo con disfunción tiroidea.

<sup>c</sup>Supervivencia asociada a un hipotiroidismo manifiesto.

<sup>d</sup>Diseño de estudio prospectivo.

<sup>e</sup>teniendo en cuenta el sesgo de tiempo de garantía (sesgo de tiempo de anticipación).

los pacientes que se mantenían eutiroideos. No se observó una ventaja de supervivencia en los pacientes con un hipotiroidismo manifiesto, en comparación con los que continuaron estando eutiroideos [7<sup>■</sup>]. Sin embargo, el número de pacientes que presentaron un hipotiroidismo manifiesto fue más bajo y no se realizaron análisis respecto a los casos agrupados de hipotiroidismo, es decir, los observados tras la fase de tirotoxicosis y los de hipotiroidismo manifiesto. En cambio, en otro estudio [21] se observó el patrón contrario, con una mejora de la supervivencia en los pacientes con hipotiroidismo, pero no en los que mostraron una tirotoxicosis, en comparación con los pacientes eutiroideos. Inaba *et al.* [22] observaron también que los pacientes que presentaban una disfunción tiroidea permanente (y requerían un tratamiento con suplementos de levotiroxina para el hipotiroidismo durante > 3 meses) tenían una SG mejor que la de los pacientes con disfunción tiroidea tan solo transitoria (que no requerían tratamiento o en los que el tratamiento se suspendía en el plazo de 1 mes). El beneficio de supervivencia superior con la disfunción tiroidea manifiesta y permanente que con la de carácter subclínico y transitorio [7<sup>■</sup>,11,20,22] sugiere que no solo la aparición, sino también la gravedad y el subtipo de los AAI tiroideos, son importantes en la relación con la supervivencia [6]. Además, un estudio indicó que los niveles de anticuerpos presentes en la situación inicial y su incremento predicen también la mejora de la SG y la SSP en los pacientes tratados con un inhibidor de la PD-1 [23], lo cual aporta un posible biomarcador adicional de la respuesta a los ICI. Nosotros proponemos que la gravedad de la autoinmunidad es paralela al grado de respuesta antitumoral y que el vínculo molecular entre ellas puede “desacoplarse” para permitir obtener una mayor seguridad de los ICI [24].

Unos pocos estudios han mostrado observaciones discordantes entre los AAI y la supervivencia. Dos estudios retrospectivos [25,26] de inhibidores de la PD-1 no observaron una mejora de la SG con los AAI tiroideos. En esos estudios, la mortalidad limitada y la falta de ajuste respecto a los factores de confusión podrían explicar las observaciones discordantes. También es posible que el STG influya en la asociación entre los AAI tiroideos y la supervivencia; sin embargo, los AAI tiroideos aparecen de forma temprana, generalmente en los primeros 1-4 meses de tratamiento con el ICI [4<sup>■</sup>,6,8<sup>■</sup>,27] y la mayor parte de las veces antes de que haya signos estructurales de respuesta tumoral. Haratani *et al.*, con el empleo de un análisis de supervivencia con puntos de referencia temporales, señalaron que los AAI endocrinos (en su mayor parte tiroideos) se asociaron a una mejora de la SSP pero no de la SG en

pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con nivolumab [18]. Un único estudio de los AAI tiroideos en el que se abordó prospectivamente el STG [17] mostró también una mejora de la SG (HR = 0,4, IC del 95% 0,17–0,94;  $p = 0,035$ ) en los pacientes con AAI tiroideos. En otro estudio [11] se observó un beneficio de supervivencia con los AAI tiroideos tras abordar el STG mediante la exclusión de los pacientes censurados para el análisis de la SG en el plazo de 1 mes tras la primera administración de nivolumab, ya que un inicio temprano correspondía al curso representativo de un AAI tiroideo. Así pues, estos datos respaldan el beneficio uniforme de supervivencia con los AAI tiroideos.

### ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TIPO INMUNITARIO HIPOFISARIOS Y SUPERVIVENCIA

La hipofisitis es un evento muy infrecuente que anteriormente se producía sobre todo en el contexto puerperal y que ha surgido como AAI hipofisario en hasta un 14% de los pacientes tras el empleo de un inhibidor del CTLA-4 [4<sup>■</sup>,28–31] pero tan solo en un 0–5% de los pacientes tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1 [4<sup>■</sup>,32]. Es posible que esta diferencia refleje una mayor expresión del CTLA-4 en comparación con la PD-1 en los tejidos hipofisarios [33,34]. Su inicio es temprano, en un plazo de 1–4 meses tras el inicio del tratamiento con el ICI; pero a diferencia de la tiroiditis, puede producir síntomas de cefalea, alteraciones visuales y malestar [4<sup>■</sup>]. Los síntomas son producidos por el proceso inflamatorio agudo y la hinchazón, así como por mecanismos hormonales a causa del hipopituitarismo, siendo los más importantes los de la insuficiencia suprarrenal secundaria y el hipotiroidismo central. Se ha identificado una infiltración linfocítica y la presencia de autoantígenos hipofisarios como vínculos causales de la hipofisitis como AAI hipofisario [33–35].

En comparación con los AAI tiroideos, la asociación entre la supervivencia y la hipofisitis (AAI hipofisarios) es más débil y no se registra con frecuencia (tabla 2). Faje *et al.* fueron los primeros en describir una ventaja de supervivencia con la hipofisitis inducida por ipilimumab [29], y en una ampliación de esta cohorte señalaron una mejora de la SG en 64 pacientes (mediana de 28,2 frente a 9,5 meses,  $p = 0,003$ ) [36]. Esto fue respaldado por otro estudio que mostró un riesgo de mortalidad un 51% inferior con la hipofisitis en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab [37]. Sin embargo, Snyders *et al.* no observaron un beneficio de supervivencia significativo en 15 pacientes con hipofisitis inducida por ipilimumab [38], pero esos autores no ajustaron los resultados respecto a otros

posibles factores que podrían influir en la supervivencia, y el tamaño muestral total fue pequeño ( $n = 117$ ). El beneficio de supervivencia con la hipofisitis se observó también prospectivamente en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico o con melanoma maligno tratados con diversos ICI, pero sin aplicar un ajuste respecto a factores de confusión que podrían afectar a la supervivencia [39]. Debe señalarse que ninguno de estos estudios realizó análisis de la supervivencia con puntos temporales de referencia para tener en cuenta el STG. En nuestros datos (publicados en forma de resumen), los pacientes con hipofisitis presentaron una media de SG mayor (50,7 frente a 16,5 meses;  $p = 0,02$ ) y una mortalidad inferior (HR 0,52, IC del 95% 0,28–0,9;  $p = 0,04$ ) tras aplicar un ajuste respecto a edad, sexo y tipo de cáncer [40], pero la asociación se debilitó (HR 0,75, IC del 95%, 0,38–1,30;  $p = 0,3$ ) tras tener en cuenta el STG.

La heterogeneidad de las experiencias iniciales en el tratamiento de la hipofisitis puede atenuar también los posibles beneficios del tratamiento con ICI relacionados con el tumor, ya que los glucocorticoides en dosis altas empleados para tratar este AAI pueden influir en la supervivencia. En la hipofisitis con un efecto ocupante de espacio, Min *et al.* [31] no observaron mejora ni empeoramiento de la supervivencia con los glucocorticoides a dosis altas. En otro estudio [41] no se observó ningún efecto estadísticamente significativo del empleo de glucocorticoides a dosis altas para el tratamiento de los AAI en la duración total de la respuesta clínica ni en la supervivencia. Sin embargo, recientemente Faje *et al.* han descrito una reducción de la supervivencia con el empleo de glucocorticoides en dosis altas incluso tras un ajuste respecto a la edad, el sexo y el estado del tumor [36]. Así pues, esto puede negar parte del beneficio de supervivencia que se produce con la hipofisitis y otros AAI. El tratamiento de la hipofisitis inducida por ICI ha evolucionado desde la práctica inicial de administración prolongada de dosis altas de corticoides con interrupción y/o cese del tratamiento con ICI, hacia la práctica actual de una administración breve de glucocorticoides a dosis altas (para la compresión del quiasma óptico y los efectos ocupantes de espacio) seguida de un ajuste rápido a una reposición fisiológica y una continuación del tratamiento con ICI en la mayor parte de los casos [4<sup>a</sup>, 19<sup>a</sup>, 42, 43].

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TIPO INMUNITARIO ENDOCRINOS RAROS Y SUPERVIVENCIA

No se ha demostrado un beneficio de supervivencia con los AAI endocrinos raros, como la diabetes

**Tabla 2.** Estudios de cohorte observacionales en los que se ha evaluado la asociación entre los acontecimientos adversos de tipo inmunitario hipofisarios y la supervivencia en los pacientes con cáncer

Estudio	Cáncer	Clase de ICI	Total de pacientes	Pacientes con AAI hipofisarios	SG sin ajustar [mediana de tiempo y/o HR para la mortalidad (IC del 95%)]	SSP sin ajustar [mediana de tiempo y/o HR para la mortalidad (IC del 95%)]	HR ajustada para la mortalidad (IC del 95%)
Faje <i>et al.</i> 2018 [36]	Melanoma	CTLA-4	281	64	28,2 frente a 9,5 meses; 0,53 (0,36–0,75), $p = 0,003$	–	–
Faje <i>et al.</i> 2014 [29]	Melanoma	CTLA-4	154	17	19,4 frente a 8,8 meses, $p = 0,05$	–	–
Kobayashi <i>et al.</i> 2020 [39]	Mixto	CTLA-4, PD-1	174	16	885 frente a 298 días, $p = 0,04$ (melanoma); mediana no alcanzada frente a 441 días, $p = 0,034$ (CPNMC)	–	–
Snyders <i>et al.</i> 2019 [57]	Melanoma	CTLA-4	117	15	53,3 frente a 29,5 meses; 0,66 (0,30–1,46), $p = 0,31$	–	–
Kotwal <i>et al.</i> 2020 resumen [40]	Mixto	CTLA-4, PD-1	896	26	50,7 frente a 16,5 meses, $p = 0,02$	–	0,52 [0,28–0,99], $p = 0,04$ ; 0,75 [0,38–1,30], $p = 0,34^a$

AAI, acontecimientos adversos de tipo inmunitario; CPNMC, cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando de la proteína 1 de muerte celular programada; SG, supervivencia global; SSP, supervivencia sin progresión.

<sup>a</sup>Después de realizar un análisis de la supervivencia con puntos temporales de referencia para tener en cuenta el sesgo de tiempo de garantía (sesgo de tiempo de anticipación).

mellitus insulino dependiente, la insuficiencia suprarrenal primaria y el hipoparatiroidismo, cuya frecuencia es inferior al 1% [4<sup>■</sup>,5,44]. La hiperglucemia no controlada se ha asociado a una mala evolución en los pacientes con cáncer [45,46], al igual que ocurre con la cetoacidosis diabética, en especial si es de inicio reciente. La insuficiencia suprarrenal primaria es excepcionalmente rara [4<sup>■</sup>] y no está bien caracterizada; si se produce y no se trata de inmediato, sería de prever que comporte un posible aumento del riesgo de mortalidad a causa de una crisis suprarrenal. Por fortuna estos AAi endocrinos son muy raros y es probable que tengan una repercusión positiva o negativa mínima en la supervivencia de los pacientes tratados con ICI cuando se identifica su presencia.

### FUNDAMENTO DE LA ASOCIACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TIPO INMUNITARIO CON LA SUPERVIVENCIA

El fundamento molecular del acoplamiento de la inmunidad antitumoral producida por los ICI y los AAi brinda oportunidades para la identificación de biomarcadores, así como para un “desacoplamiento” de estos procesos con objeto de permitir el empleo de pautas de ICI más seguras. Los ICI dan lugar a la activación de los linfocitos T citotóxicos, la infiltración de linfocitos T CD8+ en tejidos específicos, seguida de la generación de citocinas, que producen efectos antitumorales potentes. En paralelo con ello y precediendo la mayoría de las veces a la inmunidad antitumoral, se produce una inducción de la autoinmunidad del huésped [1,47] con aparición de AAi que pueden constituir un biomarcador de la doble inmunidad tisular y específica tumoral.

El mecanismo que subyace en los AAi endocrinos está siendo investigado, y los estudios iniciales indican un proceso mediado predominantemente por los linfocitos T [33,34,48,49]. Microscópicamente, la glándula tiroidea de 2 pacientes que presentaron una tiroiditis contenía abundantes células necróticas con un infiltrado abundante de linfocitos y células histiocitarias [49,50]. Con el empleo de la citometría de flujo, nuestro grupo caracterizó los infiltrados leucocitarios tiroideos en los pacientes con tiroiditis inducida por ICI. Identificamos predominantemente los subgrupos de linfocitos T CD8+PD1+ y CD4-CD8- tras la administración de inhibidores de la PD-1 y del PD-L1 [48]. Es de destacar que los datos previos han mostrado un aumento de la expresión del PD-L1 en las células foliculares tiroideas en la tiroiditis de Hashimoto y en el cáncer de tiroides, en comparación con las glándulas

tiroideas sanas [51] lo cual sugiere un mecanismo plausible para la tiroiditis inducida por ICI.

Recientemente se ha usado un modelo preclínico de ratones inmunizados con tiroglobulina para explicar la tiroiditis inducida por anticuerpos contra la PD-1 [52]. Los datos previos de este grupo en una cohorte pequeña de pacientes sugirieron que los autoanticuerpos contra la tiroglobulina podían ser un marcador de la sensibilidad de los pacientes a la tiroiditis inducida por los ICI. En su modelo en el ratón, tras la inmunización con tiroglobulina, la administración de un anticuerpo contra la PD-1 indujo una tiroiditis que era dependiente de un subgrupo de linfocitos T CD4+ citotóxicos que expresaban el interferón gamma y la granzima B. Esta respuesta de linfocitos T CD4+, a diferencia de la activación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos, se produjo principalmente a través de interacciones de MHC de clase II específicas del antígeno, lo cual constituye una posible herramienta para valorar la sensibilidad a los AAi [52]. En otro modelo de los AAi, los efectos de los ICI en los linfocitos T reguladores Foxp3+ parecen facilitar la autoinmunidad [24]. La depleción transitoria y/o sostenida de los linfocitos T citotóxicos reguladores Foxp3+ tras la administración de ICI atenuó el crecimiento tumoral y/o produjo una mejora completa de los tumores, al tiempo que inducía simultáneamente una autoinmunidad tisular potente. Esto último podía amortiguarse bloqueando la secreción del factor de necrosis tumoral [24]. Así pues, los linfocitos T reguladores pueden constituir el vínculo común entre la inmunidad antitumoral inducida por los ICI y la reducción de la tolerancia al autoantígeno, y ser una explicación plausible de la relación entre la aparición de AAi únicos o múltiples y la mejora de la SG tras el tratamiento con ICI. Otras posibles explicaciones pueden ser los antígenos comunes tiroideos y tumorales, la sensibilidad a la activación inmunitaria relacionada con el HLA y/o procesos mediados por citocinas. El conocimiento de los vínculos moleculares entre la inmunidad antitumoral y la pérdida de la autotolerancia brindará oportunidades para la lucha contra los cánceres a la vez que se atenúa la autoinmunidad.

### CONCLUSIÓN

Considerados en conjunto, los datos de los estudios retrospectivos y prospectivos, incluidos los que han utilizado un ajuste para los factores de confusión, han mostrado que los AAi tiroideos se asocian a una mejora de la supervivencia, lo cual puede ser un indicador importante de la activación inmunitaria mediada por los ICI y la inmunidad antitumoral producida. La identificación de la susceptibilidad a

presentar AAI tiroideos podría mejorar en el futuro la selección de los pacientes para el empleo de ICI, ya que a menudo no se identifican biomarcadores tradicionales de la respuesta al tratamiento con ICI. Además, el conocimiento de las vías moleculares a través de las cuales se producen los AAI y la inmunidad antitumoral tiene importantes consecuencias traslacionales, ya que los modelos preclínicos han mostrado que es posible su “desacoplamiento” para permitir obtener una eficacia antitumoral con un mayor margen de seguridad. Por último, la tiroiditis inducida por ICI, con una mejora de la supervivencia en los cánceres no tiroideos podría ser el modelo básico con el que desarrollar nuevas inmunoterapias para el cáncer de tiroides avanzado.

### Agradecimientos

Ninguno.

### Apoyo económico y patrocinio

Ninguno.

### Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252–264.
2. Anderson B, Morganstein DL. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy: clinical challenges. *Endocr Connect* 2021; 10:R116–R124.
3. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers* 2020; 12:738.
4. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolanev SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev* 2019;40:17–65. Un artículo de revisión pertinente en el que se resume la frecuencia, patogenia y tratamiento de los acontecimientos adversos de tipo inmunitario endocrinos.
5. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:173–182.
6. Muir CA, Menzies AM, Clifton-Bligh R, Tsang VHM. Thyroid toxicity following immune checkpoint inhibitor treatment in advanced cancer. *Thyroid* 2020;30:1458–1469.
7. Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, et al. Thyroid immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgab263. [Online ahead of print] El estudio de cohorte más amplio en el que se ha analizado la asociación de diferentes subtipos de acontecimientos adversos de tipo inmunitario tiroideo con la supervivencia.
8. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients. *Thyroid* 2020;30:177–184. El primer estudio que demostró una mejora de la supervivencia con la disfunción tiroidea inducida por inhibidores del PD-L1 tras aplicar un ajuste respecto a la edad, el sexo y el tipo de cáncer.
9. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2770–2780.
10. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid* 2018; 28:1243–1251.
11. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One* 2019; 14:e0216954.

12. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:583–589.
13. Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75:2139–2145.
14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–135.
15. Fan Y, Xie W, Huang H, et al. Association of immune related adverse events with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in cancers: a systemic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11:633032. eCollection. DOI: 10.3389/fonc.2021.633032.
16. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of nonsmall cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6:1952–1956.
17. Peiró I, Palmero R, Iglesias P, et al. Thyroid dysfunction induced by nivolumab: searching for disease patterns and outcomes. *Endocrine* 2019;64:605–613.
18. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4:374–378.
19. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021. El artículo de revisión más reciente, y bien escrito, que aporta una perspectiva respecto a la epidemiología, la fisiopatología y el tratamiento de los acontecimientos adversos de tipo inmunitario endocrino.
20. Kim HI, Kim M, Lee S-H, et al. Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Oncol Immunology* 2018;7:e1375642.
21. Luongo C, Morra R, Gambale C, et al. Higher baseline TSH levels predict early hypothyroidism during cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest* 2021. DOI: 10.1007/s40618-021-01508-5. [Online ahead of print]
22. Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, et al. Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors. *Endocr J* 2021; 68:231–241.
23. Basak EA, van der Meer JWM, Hurkmans DP, et al. Overt thyroid dysfunction and anti-thyroid antibodies predict response to anti-PD-1 immunotherapy in cancer patients. *Thyroid* 2020; 30:966–973.
24. Liu J, Blake SJ, Harjunpää H, et al. Assessing immune-related adverse events of efficacious combination immunotherapies in preclinical models of cancer. *Cancer Res* 2016; 76:5288–5301.
25. Sbardella E, Tenuta M, Sirgiovanni G, et al. Thyroid disorders in programmed death 1 inhibitor-treated patients: Is previous therapy with tyrosine kinase inhibitors a predisposing factor? *Clin Endocrinol* 2020; 92:258–265.
26. Al Mushref M, Guido PA, Collichio FA, et al. Thyroid dysfunction, recovery, and prognosis in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective review. *Endocr Pract* 2020; 26:36–42.
27. Nguyen H, Shah K, Waguespack SG, et al. Immune checkpoint inhibitor related hypophysitis: diagnostic criteria and recovery patterns. *Endocr Relat Cancer* 2021; 28:419–431.
28. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:371–381.
29. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4078–4085.
30. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:195–204.
31. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015; 21:749–755.
32. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181:211–219.
33. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am J Pathol* 2016; 186:3225–3235.
34. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6:230ra45.
35. Iwama S, Arima H. Antipituitary antibodies as a marker of autoimmunity in pituitary glands. *Endocr J* 2020; 67:1077–1083.
36. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 2018; 124:3706–3714.
37. Eatrdes JM, Weber J, Egan K, et al. Abstract B23: Autoimmune hypophysitis is a marker of favorable outcome during treatment of melanoma with ipilimumab. *Cancer Res* 2015; 75(14 Supplement):B23–B.
38. Snyders T, Chakos D, Swami U, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis, a single academic center experience. *Pituitary* 2019; 22:488–496. Este estudio proporcionó resultados contradictorios que muestran una ausencia de ventaja de supervivencia con la aparición de la hipofisitis con el empleo del inhibidor del CTLA-4 ipilimumab.

39. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, *et al.* Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and nonsmall cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer* 2020; 8:e000779.
40. Kotwal A, Rouleau SG, Kottschade L, *et al.* OR32-02 immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis is associated with improved overall survival in cancer patients. *J Endocr Soc* 2020; 4(Supplement\_1):A440.
41. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, *et al.* Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007; 13(22 Pt 1):6681–6688.
42. Iwama S, Kobayashi T, Arima H, *et al.* Potential biomarkers of endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors. *Endocrinol Metab* 2021; 36:312–321.
43. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181:R107–R118.
44. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7:e000591.
45. Zeng L, Biernacka KM, Holly JM, *et al.* Hyperglycaemia confers resistance to chemotherapy on breast cancer cells: the role of fatty acid synthase. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:539–551.
46. Duan W, Shen X, Lei J, *et al.* Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int* 2014; 2014:461917. DOI: 10.1155/2014/461917. [Online ahead of print]
47. Liu J, Blake SJ, Smyth MJ, Teng MW. Improved mouse models to assess tumour immunity and irAEs after combination cancer immunotherapies. *Clin Transl Immunol* 2014; 3:e22.
48. Kotwal A, Gustafson MP, Bornschlegl S, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is associated with increased intrathyroidal T lymphocyte subpopulations. *Thyroid* 2020; 30:1440–1450.
49. Angell TE, Min L, Wieczorek TJ, Hodi FS. Unique cytologic features of thyroiditis caused by immune checkpoint inhibitor therapy for malignant melanoma. *Genes Dis* 2018; 5:46–48.
50. Imblum BA, Baloch ZW, Fraker D, LiVolsi VA. Pembrolizumab-induced thyroiditis. *Endocr Pathol* 2019; 30:163–167.
51. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, *et al.* Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid* 2017; 27:894–901.
52. Yasuda Y, Iwama S, Sugiyama D, *et al.* CD4<sup>+</sup> T cells are essential for the development of destructive thyroiditis induced by anti-PD-1 antibody in thyroglobulin-immunized mice. *Sci Transl Med* 2021; 13:eabb7495.
53. Lima Ferreira J, Costa C, Marques B, *et al.* Improved survival in patients with thyroid function test abnormalities secondary to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70:299–309.
54. Zhou Y, Xia R, Xiao H, *et al.* Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with nonsmall cell lung cancer. *Int Immunopharmacol* 2021; 91: DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107296.
55. Lui DTW, Lee CH, Tang V, *et al.* Thyroid immune-related adverse events in patients with cancer treated with anti-PD1/anti-CTLA4 immune checkpoint inhibitor combination: clinical course and outcomes. *Endocr Pract* 2021. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.01.017. [Online ahead of print]
56. Sakakida T, Ishikawa T, Uchino J, *et al.* Clinical features of immune-related thyroid dysfunction and its association with outcomes in patients with advanced malignancies treated by PD-1 blockade. *Oncol Lett* 2019; 18:2140–2147.
57. Snyders T, Chakos D, Swami U, *et al.* Ipilimumab-induced hypophysitis, a single academic center experience. *Pituitary* 2019; 22:488–496.



# Hipofisitis por inhibidores del punto de control inmunitario: retos en el diagnóstico y el tratamiento

Anupam Kotwal

## Objetivo de la revisión

En esta revisión se resumirá la evidencia más reciente y pertinente respecto a la hipofisitis inducida por inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), con objeto de describir un algoritmo de diagnóstico y tratamiento con la ayuda de la presentación de un caso.

## Resultados recientes

La hipofisitis es el acontecimiento adverso endocrino más frecuente asociado a los inhibidores de CTLA-4 y en mucha menor medida a los inhibidores de PD-1/PD-L1. Su fisiopatología parece ser linfocítica, y afecta predominantemente a la hipófisis anterior. La utilidad de los glucocorticoides a dosis altas en el tratamiento ha sido puesta en duda, ya que estos fármacos no influyen en la recuperación del hipopituitarismo y pueden reducir la supervivencia. Se ha sugerido un beneficio de supervivencia con la hipofisitis.

## Resumen

El carácter inespecífico de los síntomas resalta la importancia de la vigilancia clínica y hormonal, en especial durante los primeros 6 meses de tratamiento del cáncer con un inhibidor de CTLA-4. La insuficiencia suprarrenal puede comportar un verdadero reto para el diagnóstico y el tratamiento, que persiste en la mayor parte de los casos; así pues, es esencial disponer de un equipo multidisciplinario de oncólogos y endocrinólogos para proporcionar una asistencia de alta calidad a estos pacientes. Los glucocorticoides a dosis altas deben reservarse para abordar los posibles efectos de masa con ocupación de espacio o compresión del quiasma óptico. Puede ser necesario suspender transitoriamente el ICI pero no interrumpir definitivamente su empleo. La ventaja de supervivencia en los pacientes con cáncer que presentan una hipofisitis inducida por ICI puede ser un resquicio para la esperanza, sobre todo teniendo en cuenta que se está investigando el uso de los ICI para cánceres endocrinos avanzados.

## Palabras clave

*hypophysitis, hypopituitarism, immune checkpoint inhibitor, immune-related adverse events*

## INTRODUCCIÓN

La hipofisitis autoinmune linfocítica se ha observado tradicionalmente en mujeres durante el embarazo o el puerperio [1], pero recientemente ha surgido como acontecimiento adverso de carácter inmunitario (AAi) de los nuevos fármacos inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) [2]. Se trata de anticuerpos monoclonales (AcM) que bloquean los puntos de control inmunitarios dando lugar a una mayor activación, proliferación e incremento de la función de los linfocitos T [3,4] (figura 1). Los ICI que han sido autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) son el inhibidor de antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) ipilimumab; los inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) pembrolizumab, nivolumab y cemiplimab; y los inhibidores del ligando de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-L1)

atezolizumab, avelumab y durvalumab. La activación inmunitaria causada por los ICI no solo es muy eficaz para destruir las células cancerosas, sino que causa también AAi, entre los cuales se encuentran trastornos endocrinos como la hipofisitis [2,5–8], la tiroiditis [2,9–13], la diabetes mellitus [14–16] y de manera mucho más infrecuente la adrenalitis [17–19] y el hipoparatiroidismo autoinmune [20,21].

Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, Estados Unidos

Correspondencia: Anupam Kotwal, MD, Assistant Professor of Medicine, Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198, Estados Unidos. Tel: +1 508 615 3723; correo electrónico: Anupam.Kotwal@unmc.edu

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2021, 28:427–434

DOI:10.1097/MED.0000000000000652

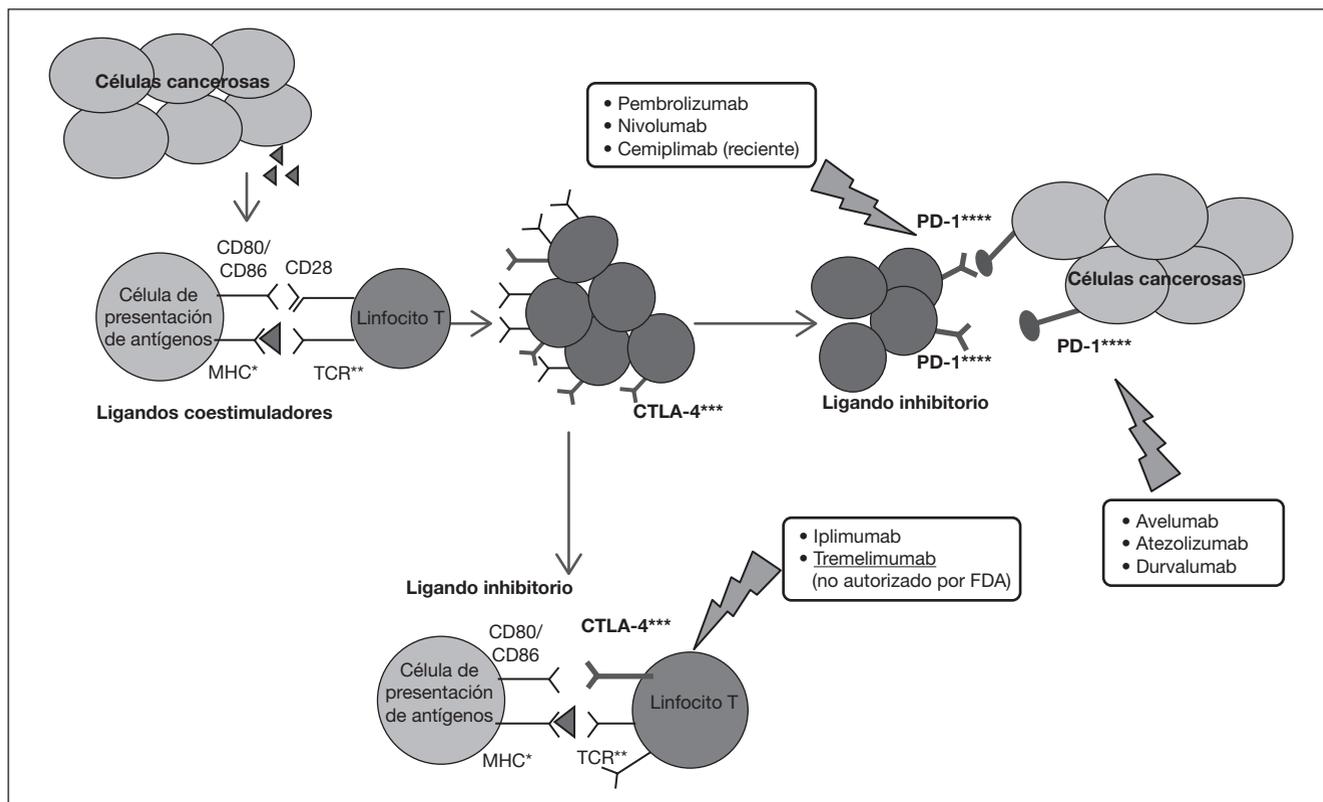
## ASPECTOS CLAVE

- La hipofisitis es un acontecimiento adverso frecuente del tratamiento con un inhibidor del CTLA-4 o del tratamiento combinado, que la mayor parte de las veces causa una insuficiencia suprarrenal secundaria y un hipotiroidismo central.
- El carácter inespecífico de los síntomas y la morbilidad importante que se da con una detección tardía explican la importancia de la vigilancia clínica y hormonal de la hipofisitis.
- Un aspecto normal de la hipófisis en la RM no debe descartar el hipopituitarismo en presencia de signos clínicos y bioquímicos.
- Los glucocorticoides antiinflamatorios a dosis altas deben reservarse para los casos de efecto de ocupación de espacio persistente o compresión del quiasma óptico.
- El tratamiento y seguimiento multidisciplinarios por parte de un equipo que cuenta con un oncólogo y un endocrinólogo mejora la calidad de la asistencia en la hipofisitis.

Múltiples estudios observacionales han caracterizado la hipofisitis inducida por ICI [5–7,10,22<sup>■</sup>,23,24,25<sup>■</sup>,26<sup>■</sup>]. En unas pocas guías de sociedades médicas [27,28<sup>■</sup>,29<sup>■</sup>] y artículos de revisión de expertos en este campo [2,16,30–32,33<sup>■</sup>,34<sup>■</sup>] se ha presentado una orientación sobre su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, continúa habiendo muchas preguntas sin respuesta en lo relativo a los patrones del hipopituitarismo, las anomalías hipofisarias en las exploraciones de imagen, la posibilidad de recuperación, la utilidad de los glucocorticoides a dosis altas y la posible asociación con la supervivencia en estos pacientes con cáncer. El objetivo de este artículo de revisión es resumir la evidencia más pertinente respecto a estas cuestiones de la hipofisitis inducida por ICI y describir un algoritmo de diagnóstico y tratamiento con la ayuda de la presentación de un caso.

## FISIOPATOLOGÍA

Los puntos de control inmunitarios mantienen el control de la hiperactivación de los linfocitos T. Un aumento de la expresión del CTLA-4 del punto de control inmunitario en la superficie de la membrana de los linfocitos T compite con el CD28 por la unión



**FIGURA 1.** Representación esquemática de los mecanismos de los puntos de control inmunitarios y sus inhibidores. CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando de proteína 1 de muerte celular programada; TCR, receptor de linfocitos T.

a B7 (nomenclatura más moderna para referirse al CD80 o CD86) [3,4]. Esto causa una inhibición de la activación y proliferación de los linfocitos T de manera temprana en la respuesta inmunitaria, principalmente en los ganglios linfáticos. El bloqueo del CTLA-4 mediante AcM potencia la activación y la proliferación de los linfocitos T [3,4]. La activación de los linfocitos T da lugar también a un aumento de la expresión de la PD-1, que se une a sus ligandos (PD-L1, PD-L2) en los tejidos periféricos, incluidas las células cancerosas. Esta unión da lugar a una inhibición de la función de los linfocitos T. El bloqueo de estos puntos de control inmunitarios mediante AcM potencia la función de los linfocitos T [3,4]. Esta regulación de aumento de los linfocitos T conduce a una destrucción de las células cancerosas, pero se ha planteado también la hipótesis de que sea la razón por la que aparecen los AAI.

La hipofisitis como AAI parece ser de carácter linfocítico, ya que Iwama *et al.* [35] mostraron la presencia de una infiltración linfocítica en la glándula hipofisaria de ratones a los que se administró un anticuerpo bloqueante del CTLA-4. Estos autores evaluaron también a 20 pacientes con melanoma tratados con ipilimumab, siete de los cuales presentaron una hipofisitis con anticuerpos antihipofisarios, mientras que en 13 pacientes en los que no se observó la aparición de hipofisitis no se produjeron anticuerpos de este tipo [35]. Los anticuerpos iban dirigidos contra las células hipofisarias corticotropas (productoras de hormona adrenocorticotropa [ACTH]), tirotropas (productoras de hormona tiroestimulante [TSH]) y gonadotropas (productoras de hormona luteinizante, hormona foliculostimulante) [35]. Se ha demostrado también la existencia de polimorfismos de nucleótido único en el gen *CTLA-4* que se asocian a una hipofisitis autoinmune [30]. Un estudio de autopsias puso de manifiesto una expresión variable del CTLA-4 en las células hipofisarias de seis pacientes tratados con un bloqueo del CTLA-4, de tal manera que la expresión máxima se observó en el paciente que tenía una hipofisitis y en cuya hipófisis se evidenció también una infiltración de linfocitos T y una fijación del complemento dependiente de IgG junto con fagocitosis en la hipófisis anterior [36]. Este estudio sugiere que la susceptibilidad a la aparición de la hipofisitis puede depender de la magnitud de la expresión hipofisaria de CTLA-4. La hipofisitis producida por inhibidores de la PD-1 es menos frecuente y es menos probable que cause un agrandamiento de la glándula hipofisaria, en comparación con lo observado con los inhibidores del CTLA-4 [22<sup>■</sup>]. Una posible explicación de esta diferencia es que la expresión del CTLA-4 en la hipófisis [36] la haga más susceptible a verse afectada por los inhibidores

del CTLA-4; pero otra explicación es que los inhibidores del CTLA-4 ipilimumab y tremelimumab son AcM de tipo IgG1 e IgG2, respectivamente, que pueden activar la vía clásica del complemento y la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, mientras que los inhibidores de PD1 y de PD-L1 son AcM de tipo IgG4 que son menos eficaces en su acción sobre esas vías [34<sup>■</sup>,37]. Recientemente se ha demostrado una asociación con el HLA DR15 [38<sup>■</sup>], que tendrá que ser explorada con mayor detalle como posible marcador predictivo. Estos estudios muestran que la investigación sobre la fisiopatología de la hipofisitis inducida por ICI está produciendo algunas observaciones muy sorprendentes, incluido un posible papel de la expresión de CTLA-4 en las células hipofisarias.

## EPIDEMIOLOGÍA

Un metanálisis [39] ha resumido la aparición de endocrinopatías en los ensayos clínicos de los ICI, y ha indicado que la hipofisitis se produjo en un 6,4% de los casos con la combinación de diversos ICI, en un 3,2% con el uso de inhibidores de la CTLA-4 en monoterapia, en un 0,4% con los inhibidores de la PD-1 y en menos de un 0,1% con los inhibidores del PD-L1. En estudios longitudinales de observación de cohortes se ha observado que la hipofisitis se produce con una frecuencia superior a la observada en los ensayos clínicos, pero con un patrón similar por lo que respecta a la clase de ICI. En esos estudios, se observó una hipofisitis en hasta un 14% de los casos con un inhibidor del CTLA-4 [2,5,10,23,24] pero tan solo en un 0–5% con los inhibidores de PD-1/PD-L1 [2,22<sup>■</sup>]. Es posible que en los estudios anteriores de los ICI se infravalorara la frecuencia de la disfunción hipofisaria, debido a que se basaron en mayor medida en las manifestaciones clínicas, que pueden ser inespecíficas, a diferencia de lo que ocurre con una evaluación hormonal sistemática; sin embargo, esta última no se realiza aún de forma generalizada. Nosotros analizamos una cohorte de 91 pacientes tratados con un inhibidor del PD-L1 en los que no se produjo ninguna hipofisitis durante una mediana de seguimiento de 1 año [13]; sin embargo, se han descrito pocos casos de tratamiento con un inhibidor del PD-L1 que hayan mostrado un déficit aislado de ACTH [40].

Por lo que respecta a las características demográficas, se ha descrito una mayor frecuencia en los varones de edad avanzada [5,26<sup>■</sup>], a diferencia de lo que ocurre con la hipofisitis linfocítica autoinmune clásica que muestra una predilección por las mujeres [1]. No obstante, es posible que la diferencia demográfica pueda verse influida por el tipo de cáncer estudiado. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio es

**Tabla 1.** Análisis de laboratorio en un paciente que presentó una hipofisitis después de un tratamiento con ipilimumab para un melanoma metastásico

Análisis de laboratorio	Antes del ipilimumab	En la presentación clínica inicial	En el seguimiento a los 3 meses	Rango de referencia
Hormona tiroestimulante (mUI/l)	3,2	0,1		0,3–4,2
Tiroxina libre (ng/dl)	1,1	0,4	1,1	0,9–1,7
Triyodotironina total (ng/dl)	–	85	–	80–200
Hormona adrenocorticotropa (ACTH) (pg/ml)	35	< 5	–	7–63
Cortisol a las 8 de la mañana (µg/dl)	11	< 1	2	7–25
Hormona foliculostimulante (UI/l)	–	–	3	1,2–15,8
Hormona luteinizante (UI/l)	–	–	2,2	1,8–8,6
Testosterona total (ng/dl)	–	–	260	240–950
Testosterona biodisponible (ng/dl)	–	–	71	72–235
Prolactina (ng/dl)	–	1,2	–	2,6–13,1
Sodio (mmol/l)	138	128	140	135–145
Potasio	3,8	4,2	4	3,6–5,2

de 2–4 meses (rango 1–19 meses), con un período hasta el inicio más breve tras el empleo de un inhibidor del CTLA-4 o de una combinación de inhibidores, que tras la administración de un inhibidor de PD-1/PD-L1 [6,7,22<sup>■</sup>,24,26<sup>■</sup>,32,34<sup>■</sup>,41].

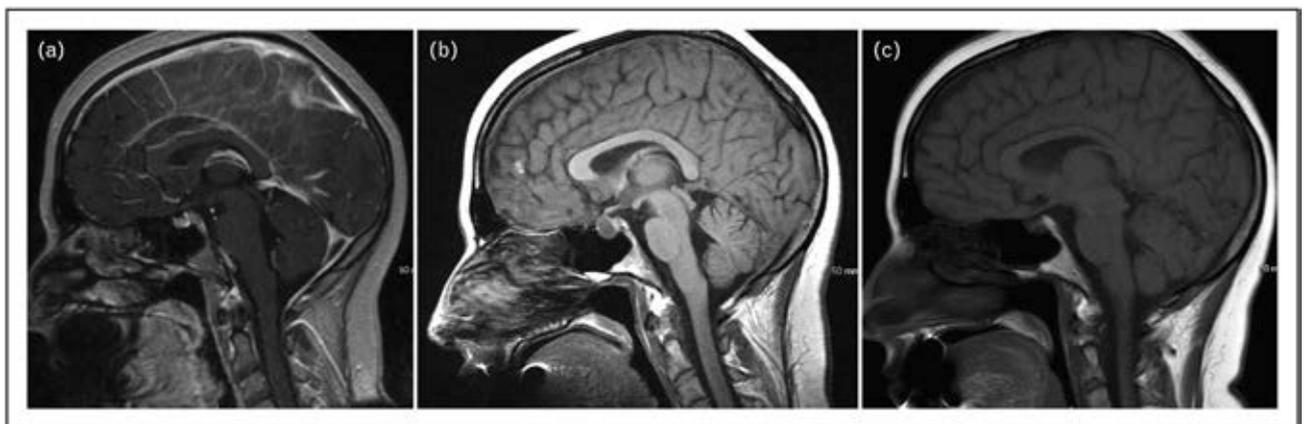
### FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

#### Presentación del caso

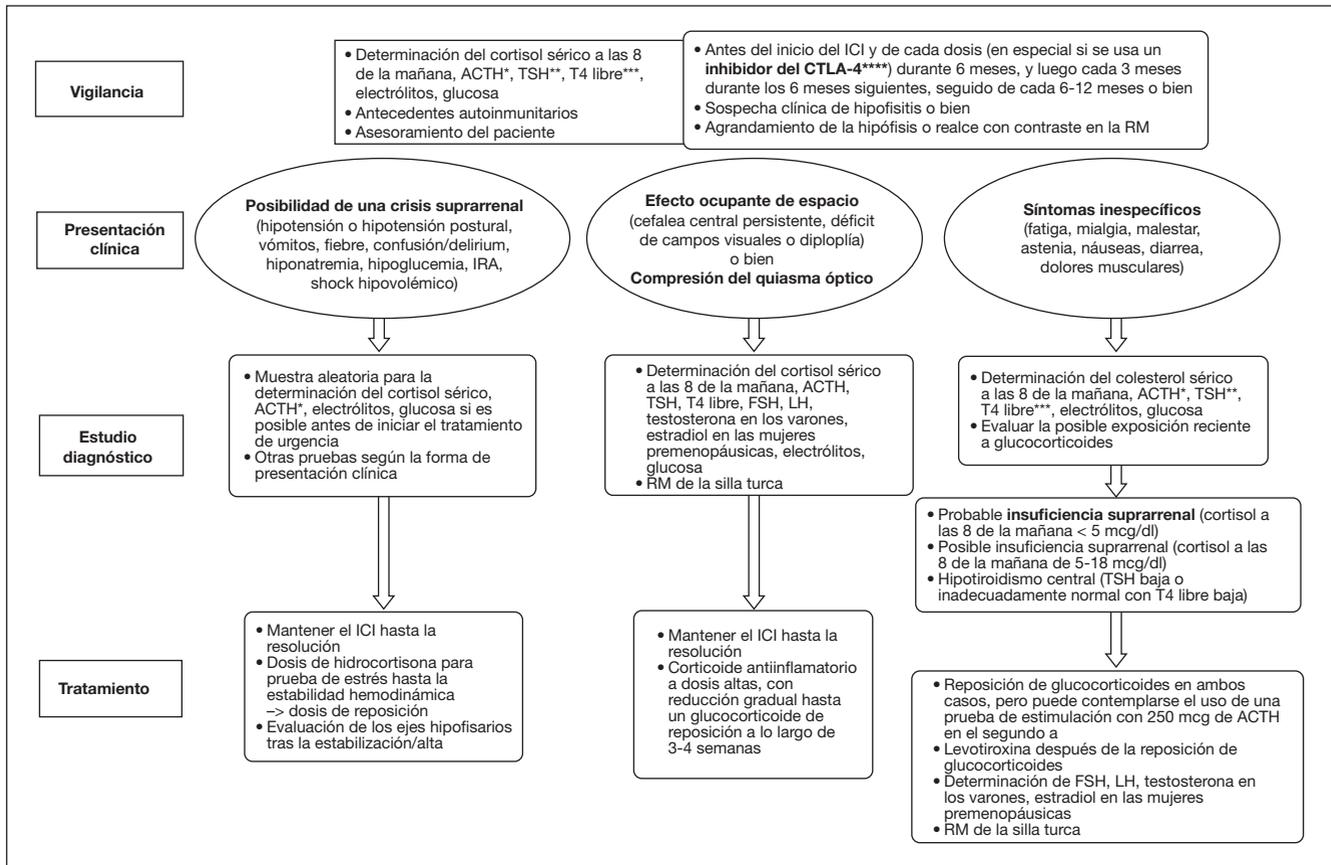
Un varón de 40 años con un melanoma metastásico acudió a nuestra consulta de endocrinología tras la administración de dos dosis de ipilimumab (inhibidor del CTLA-4) (12 semanas) con cefalea central, diplopía, náuseas, falta de apetito, fatiga, dolores musculares, diarrea e hipotensión postural. Se le

diagnosticó una insuficiencia suprarrenal secundaria y un hipotiroidismo central (tabla 1). La RM obtenida antes del tratamiento con ipilimumab mostró una glándula hipofisaria normal (figura 2a), pero en la presentación inicial mostró un agrandamiento de la hipófisis y un realce con el contraste, con compresión del quiasma óptico (figura 2b).

La forma de presentación clínica de la hipofisitis está relacionada con el grado de agrandamiento de la hipófisis, que puede causar efectos de ocupación de espacio, como la cefalea central, la diplopía y los déficits de campos visuales, pero de menor magnitud que lo observado con otras formas de hipofisitis [34<sup>■</sup>,42]. Las manifestaciones más frecuentes del déficit hormonal, consistentes en fatiga, náuseas, malestar, astenia, anorexia e hiponatremia pueden ser



**FIGURA 2.** (a) RM con contraste de gadolinio en una proyección sagital de la silla turca antes de la administración de ipilimumab, que muestra un aspecto normal de la glándula hipofisaria con un margen superior cóncavo. (b) RM con contraste de gadolinio en una proyección sagital de la silla turca en el momento de la presentación clínica inicial de una hipofisitis, en la que se muestra un agrandamiento de la hipófisis con un margen superior convexo y una compresión del quiasma óptico. (c) RM con contraste de gadolinio en una proyección sagital de la silla turca en el seguimiento a los 3 meses, que muestra una glándula hipofisaria pequeña con un aspecto vacío de la silla turca.



**FIGURA 3.** Algoritmo para la vigilancia, diagnóstico y tratamiento de la hipofisitis inducida por un inhibidor del punto de control inmunitario. ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona foliculostimulante; LH, hormona luteinizante; T4, tiroxina; TSH, hormona tiroestimulante. <sup>a</sup> Un resultado normal de la prueba de estimulación con 250 µg de ACTH no descarta una insuficiencia suprarrenal secundaria de inicio reciente.

inespecíficas [34<sup>22</sup>,42]. La presencia de hipotensión o hipotensión postural, vómitos, fiebre, confusión/delirium, hiponatremia/hiperpotasemia/hipoglucemia, IRA o shock hipovolémico deben hacer pensar en una posible crisis suprarrenal, que requiere un tratamiento de urgencia [43<sup>23</sup>]. La hipofisitis inducida por inhibidores del CTLA-4 suele causar múltiples déficits de hormonas hipofisarias, y a pesar de que se observó que el hipotiroidismo central era el más frecuente [5,10,23], estudios recientes han indicado que la insuficiencia suprarrenal secundaria es el déficit hormonal más frecuente [31,44,45]. La hipofisitis causada por inhibidores de la PD-1 parece ser una entidad distinta [22<sup>22</sup>], que se manifiesta con más frecuencia en forma de una insuficiencia suprarrenal secundaria aislada [46]. El diagnóstico puede retrasarse o pasar desapercibido debido a que los síntomas son inespecíficos y pueden solaparse con los del cáncer. Algunas guías [27,28<sup>24</sup>] y revisiones [2] han recomendado una vigilancia de las concentraciones séricas matutinas de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol durante el tratamiento con una inhibición del CTLA-4, dada la posible aparición de

una insuficiencia suprarrenal con peligro para la vida y su elevada incidencia con el uso de un tratamiento anti-CTLA-4. Nosotros recomendamos la determinación antes de iniciar la administración de un inhibidor del CTLA-4, y si el resultado es normal, repetirla antes de cada infusión durante los 6 primeros meses, cada 3 meses durante los 6 meses siguientes, y luego cada 6-12 meses o en función de la posible sospecha clínica (figura 3). Un aspecto anormal de la hipófisis en la RM debe motivar también estas determinaciones; sin embargo, los datos existentes no son suficientes para respaldar el uso de la RM como método de detección sistemática de la hipofisitis [34<sup>22</sup>].

El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es absolutamente crucial dado que puede poner en peligro la vida del paciente si no se trata en el momento oportuno. Se diagnostica por una concentración sérica de cortisol a las 8 de la mañana baja o normal-baja, junto con una ACTH baja o inadecuadamente normal (tabla 1). En nuestra opinión, un cortisol sérico a las 8 de la mañana inferior a 5 mg/dl hace que sea probable la insuficiencia

suprarrenal, y con un valor limítrofe de 5–18 mg/dl continúa siendo posible su presencia si el grado de sospecha es elevado (síntomas característicos, uso de un inhibidor del CTLA-4, anomalía en la RM) en ausencia de un uso concomitante de glucocorticoides. Al realizar los análisis del cortisol, debe tenerse en cuenta el patrón de sueño-vigilia del paciente. Si se sospecha una crisis suprarrenal, podría obtenerse una muestra aleatoria para la determinación del cortisol y la ACTH, si el tiempo lo permite, pero debe iniciarse un tratamiento de urgencia sin esperar a disponer de los resultados. Una concentración sérica elevada de ACTH acompañada de hiperpotasemia sugiere una insuficiencia suprarrenal primaria, que es rara con los ICI, en cuyo caso los análisis de renina, aldosterona y una respuesta subóptima del cortisol a una estimulación con 250 µg ACTH son útiles para el diagnóstico. La prueba de estimulación con 250 µg de ACTH carece de utilidad para el diagnóstico de una insuficiencia suprarrenal secundaria en una fase inicial, ya que en la lesión hipofisaria inicial las glándulas suprarrenales pueden responder de manera normal a la estimulación con ACTH, puesto que no se han atrofiado todavía como consecuencia de la ausencia crónica de estimulación por la ACTH. Así pues, una respuesta de cortisol hasta más de 18 µg/dl en este contexto no debe tranquilizar erróneamente al clínico. Otro aspecto que complica el diagnóstico es la exposición a glucocorticoides exógenos, que pueden inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y enmascarar la hipofisitis, con lo que puede desencadenarse una insuficiencia suprarrenal secundaria al suspenderlos de forma brusca.

El hipotiroidismo central se caracteriza por una concentración baja de T4 libre junto con una TSH baja o inadecuadamente normal (tabla 1, figura 3). Tiene interés señalar que se ha observado una reducción temprana de la TSH en algunos estudios [34<sup>22</sup>,42,47], mientras que en otro se ha detectado una reducción de la T4 libre y del índice de TSH [48<sup>22</sup>] como alteración que precede a la hipofisitis; sin embargo, este patrón podría deberse también a una enfermedad no tiroidea o a los glucocorticoides a dosis altas. La insuficiencia suprarrenal secundaria y/o el hipotiroidismo pueden causar un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH) que causa una hiponatremia que se resuelve tras una reposición hormonal [5,24,41] (tabla 1).

Pueden realizarse análisis para la detección de un posible hipogonadismo central (valores bajos de estradiol o de testosterona, gonadotropinas bajas o inadecuadamente normales) 2-3 meses después del diagnóstico. La concentración de prolactina puede ser alta debido a un efecto sobre el tallo hipofisario, o baja en presencia de un hipopituitarismo. Debe analizarse en el contexto de un hipogonadismo

central, con objeto de descartar una hiperprolactinemia, pero ello no modifica el tratamiento a aplicar en la situación inicial. La reposición de hormona de crecimiento está contraindicada en presencia de un cáncer activo; por lo que generalmente las pruebas no resultan útiles. La afectación de la hipófisis posterior causante de una diabetes insípida central es rara, y hasta la fecha tan solo se han descrito tres casos [49–51], por lo que su aparición debe hacer pensar también en la presencia de posibles metástasis hipofisarias, en especial si el agrandamiento de la hipófisis en la RM persiste durante más de 3 meses.

Debe obtenerse una RM con contraste de gadolinio centrada en la silla turca si se sospecha una hipofisitis o si se manifiesta bioquímicamente, con objeto de caracterizar el agrandamiento de la hipófisis y descartar otras posibles causas de hipopituitarismo, como una masa hipofisaria (adenoma o metástasis), un absceso o una apoplejía. En la mayor parte de los casos de hipofisitis, la RM muestra un agrandamiento y un realce con contraste de la hipófisis, a veces con un agrandamiento del tallo hipofisario (figura 2b), que generalmente se resuelven en un plazo de 2-3 meses, tras lo cual, la RM muestra una hipófisis pequeña o una silla turca vacía (figura 2c) [24,34<sup>22</sup>,42]. Los signos de agrandamiento de la hipófisis en la RM suelen aparecer al mismo tiempo que el déficit hormonal o antes de este [7,42]. Sin embargo, debe señalarse que las imágenes de RM de la hipófisis pueden ser normales en hasta un 23% de las hipofisitis inducidas por inhibidores del CTLA-4 [36] e incluso más frecuentes con los inhibidores de PD-1/PD-L1 [7,22<sup>22</sup>, 44,52], por lo que una hipófisis de aspecto normal en la RM en el contexto de una sospecha clínica y confirmación analítica de un hipopituitarismo no descarta la hipofisitis.

## TRATAMIENTO

### Evolución del caso

Debido a los importantes efectos de ocupación de espacio y a la compresión del quiasma óptico, se inició la administración de 60 mg de prednisona al día, que se redujo luego gradualmente a lo largo de 3 semanas para pasar a hidrocortisona con 15 mg por la mañana y 5 mg por la noche. Se inició la administración de levotiroxina para el hipotiroidismo central. A los 3 meses de seguimiento, se le diagnosticó un hipogonadismo hipogonadotrópico leve, y la RM mostró un aspecto vacío de la silla turca (figura 2c). En el seguimiento realizado a lo largo de 2 años, el paciente no se ha recuperado del hipopituitarismo, y continúa necesitando un tratamiento de reposición con hidrocortisona, levotiroxina y testosterona.

Se han utilizado los criterios terminológicos comunes de acontecimientos adversos (CTCAE,

*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) para caracterizar los AAi [29<sup>■</sup>], pero su utilidad para los AAi endocrinos se ve limitada por el carácter inespecífico de los síntomas y la poca utilidad del uso de glucocorticoides antiinflamatorios en dosis altas para los AAi endocrinos [2,34<sup>■</sup>]. La evidencia reciente [6,24] ha puesto en duda la utilidad del empleo de glucocorticoides a dosis altas para tratar la hipofisitis. Min *et al.* [24] no observaron mejora ni empeoramiento algunos de la supervivencia con las dosis altas de glucocorticoides. Faje *et al.* [6] describieron una reducción de la supervivencia con el empleo de glucocorticoides a dosis altas, incluso tras introducir un ajuste respecto a la edad, el sexo y la presencia tumoral. Aunque se atenuó el curso agudo de la hipofisitis, no pudo reducirse gradualmente hasta la suspensión el tratamiento de reposición hormonal en ninguno de los pacientes a lo largo de todo el período de seguimiento, con independencia del eje hipofisario afectado o del uso inicial de un tratamiento con glucocorticoides a dosis altas [6,24]. Así pues, en nuestra opinión, los glucocorticoides a dosis altas tan solo deben administrarse para abordar un efecto ocupante de espacio importante (cefalea intensa, diplopía o defectos de campos visuales) o una compresión del quiasma óptico, para reducir la inflamación. Esto puede hacerse con metilprednisolona o prednisona a dosis de 1–2 mg/kg/día o con dexametasona a dosis de 4 mg cada 6–8 horas hasta la resolución de los síntomas, seguido de una reducción gradual rápida hasta una reposición fisiológica en un plazo de 3–4 semanas (figura 3).

El tratamiento de reposición de glucocorticoides debe hacerse antes de la reposición de hormona tiroidea, ya que esta última puede desencadenar o agravar la insuficiencia suprarrenal subyacente. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se realiza inicialmente con hidrocortisona a dosis de 20 mg cuando el paciente se despierta y 10 mg 6–8 h después, y puede reducirse luego gradualmente hasta 15–20 mg/día en dos o tres dosis parciales (figura 3). El empleo de prednisona a dosis de 5–7,5 mg una vez al día es una opción de segunda línea en los casos de mala adherencia al tratamiento. La crisis suprarrenal requiere un tratamiento de urgencia con reanimación con líquidos y 100 mg de hidrocortisona intravenosa, seguido de 50 mg cada 6–8 horas o hasta que el paciente esté hemodinámicamente estable, y luego una reducción gradual hasta una reposición fisiológica (figura 3). La administración de levotiroxina se inicia con 0,8–1,6 µg/kg/día [2,29<sup>■</sup>] para el hipotiroidismo central y debe ajustarse hasta alcanzar un objetivo de T4 libre situado en la parte media-alta del rango normal. Debe considerarse la posible conveniencia de una reposición de testosterona o estradiol si el hipogonadismo persiste durante 3–6 meses

después del diagnóstico, ya que el hipogonadismo inicial puede recuperarse.

## OTRAS CONSIDERACIONES

Pueden hacerse evaluaciones para determinar la recuperación del hipopituitarismo cada 3–6 meses durante el primer año, y luego cada 6–12 meses. Puede darse una recuperación en hasta un 50% de los casos por lo que respecta al hipogonadismo e hipotiroidismo central [42]; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal secundaria es permanente en la mayor parte de los casos [5,7,10], y tan solo se han descrito unos pocos casos de recuperación [53]. Esto subraya la importancia de un seguimiento a largo plazo y de la educación sanitaria del paciente por lo que respecta a las “reglas sobre los días de enfermedad” para la reposición de glucocorticoides en períodos de enfermedad relevante u hospitalización. Los ICI deben suspenderse de forma transitoria para abordar el efecto ocupante de espacio o la crisis suprarrenal, pero pueden reanudarse una vez resuelta la sintomatología inicial aguda, incluso en el caso de que esta haya sido clasificada en la clase de CTCAE 4, lo cual pone de relieve las limitaciones de este sistema de grados en el caso de los AAi endocrinos [2,34<sup>■</sup>]. Es interesante señalar que se ha demostrado una mejora de la supervivencia con la aparición de una hipofisitis inducida por ICI en algunos estudios [5–7,25<sup>■</sup>] pero no en cambio en otros [26<sup>■</sup>]. A pesar de que los datos no son muy sólidos, el beneficio en cuanto a la supervivencia sugiere que la hipofisitis puede ser un biomarcador de una mejor respuesta del cáncer a los ICI, y respalda también el estudio de los ICI para explorar su uso en el carcinoma hipofisario agresivo, como se ha puesto de manifiesto en un caso [54].

## CONCLUSIÓN

La hipofisitis es un acontecimiento adverso frecuente de los inhibidores del CTLA-4 o del tratamiento combinado, y causa una insuficiencia suprarrenal secundaria que puede poner en peligro la vida del paciente si no se detecta y se trata en el momento oportuno. El carácter inespecífico de los síntomas resalta la importancia de una vigilancia clínica y bioquímica, y de un seguimiento por parte de un equipo multidisciplinario. En muchos casos se produce un agrandamiento de la hipófisis que se resuelve en unos pocos meses, por lo que su persistencia debe hacer pensar en la posibilidad de metástasis, mientras que la ausencia de agrandamiento no debe descartar el hipopituitarismo si hay signos clínicos y bioquímicos de su presencia. Los glucocorticoides a dosis altas se reservan para las crisis suprarrenales o para el

efecto ocupante de espacio con compresión del quiasma óptico. La ventaja de supervivencia observada con la hipofisitis deberá ser objeto de una mayor investigación, en especial teniendo en cuenta que estos tratamientos están siendo investigados para su uso en cánceres endocrinos avanzados.

### Agradecimientos

A. Michelle Rogers, RN, BSN, CCRN, por su contribución en la lectura de pruebas y la mejora estilística del manuscrito. Danae Delivanis, MD, PhD por su contribución en el formato de la figura 1.

### Apoyo económico y patrocinio

Ninguno.

### Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Takahashi Y. Mechanisms in endocrinology: autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. *Eur J Endocrinol* 2020; 182:R59 –r66.
  2. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev* 2019; 40:17–65.
  3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646–674.
  4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252–264.
  5. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4078 –4085.
  6. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 2018; 124:3706–3714.
  7. Kotwal A, Rouleau SG, Kottschade L, et al. OR32-02 immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis is associated with improved overall survival in cancer patients. *J Endocr Soc* 2020; 4(Suppl 1):A440.
  8. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer* 2018; 124:1111–1121.
  9. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2770–2780.
  10. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371–381.
  11. Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:583–589.
  12. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid* 2018; 28:1243 –1251.
  13. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients. *Thyroid* 2020; 30:177–184.
  14. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7:e000591.
  15. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 38:e55–e57.
  16. Quandt Z, Young A, Perdigoto AL, et al. Autoimmune endocrinopathies: an emerging complication of immune checkpoint inhibitors. *Annu Rev Med* 2021; 72:313–330.
  17. Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:e15.
  18. Gaballa S, Hlaing KM, Mahler N, et al. A rare case of immune-mediated primary adrenal insufficiency with cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibitor ipilimumab in metastatic melanoma of lung and neck of unknown primary. *Cureus* 2020; 12:e8602.
  19. Abdallah D, Johnson J, Goldner W, et al. Adrenal insufficiency from immune checkpoint inhibitors Masquerading as sepsis. *JCO Oncol Pract* 2021; 17:212–214.
  20. Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. ImmuneCheckpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with calcium-sensing receptor-activating autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 104:550 –556.
  21. El Kawkgi OM, Li D, Kotwal A, Wermers RA. Hypoparathyroidism: an uncommon complication associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2020; 4:821–825.
  22. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181:211 –219.
- Este estudio puso de manifiesto las diferencias existentes entre la hipofisitis inducida por un inhibidor del CTLA-4 y la inducida por un inhibidor de la PD-1, por lo que respecta a su frecuencia, forma de presentación clínica y signos observados en la RM.
23. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:195 –204.
  24. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 749–755.
  25. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer* 2020; 8:e000779.
- Este estudio mostró una ventaja de supervivencia con la aparición de la hipofisitis en los pacientes con cáncer tratados con inhibidores del punto de control inmunitario.
26. Snyders T, Chakos D, Swami U, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis, asingle academic center experience. *Pituitary* 2019; 22:488–496.
- En este estudio se caracterizó la hipofisitis inducida por ipilimumab a partir de una cohorte amplia de pacientes, y no se observó asociación alguna con la supervivencia, por lo que sus resultados se suman a los datos poco claros respecto a la posible ventaja de supervivencia asociada a la hipofisitis.
27. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2:pk021.
  28. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocrine-Related Cancer* 2019; 26:G1–G18.
- Esta guía de práctica clínica de una sociedad médica es una nueva aportación a las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los efectos secundarios endocrinos de los inhibidores del punto de control inmunitario.
29. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines Insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18:230–241.
- Esta guía de práctica clínica de una sociedad médica es una nueva aportación a las recomendaciones relativas a los efectos secundarios de los inhibidores del punto de control inmunitario.
30. Angelousi A, Alexandraki K, Tsoli M, et al. Hypophysitis (including IgG4 and immunotherapy). *Neuroendocrinology* 2020; 110:822–835.
  31. Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A, et al. Managing ipilimumab-induced hypophysitis: challenges and current therapeutic strategies. *Cancer Manag Res* 2020; 12:9551–9561.
  32. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, et al. Endocrine side-effects of anticancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:R153–R164.
  33. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021; doi: 10.1038/s41574-021-00484-3. [Online ahead of print]
- Este es el artículo de revisión más reciente sobre los efectos tóxicos endocrinos de los inhibidores del punto de control inmunitario pero no comenta en detalle la hipofisitis.
34. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune checkpoint inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181:R107 –R118.
- Se trata de un artículo de revisión muy bien escrito y basado en un caso clínico, publicado por un clínico experto, que se centra en la hipofisitis debida a los inhibidores del punto de control inmunitario.
35. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6:230ra45.
  36. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am J Pathol* 2016; 186:3225–3235.
  37. Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014; 5:520.

38. Yano S, Ashida K, Sakamoto R, *et al.* Human leucocyte antigen DR15, a possible predictive marker for immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency. *Eur J Cancer* 2020; 130:198–203.

Este estudio mostró una asociación de la hipofisitis inducida por ICI con el HLA DR15, que podría ser considerado un biomarcador predictivo en el futuro.

39. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, *et al.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:173–182.
40. Kanie K, Iguchi G, Bando H, *et al.* Two cases of atezolizumab-induced hypophysitis. *J Endocr Soc* 2018; 2:91–95.
41. Scott ES, Long GV, Guminski A, *et al.* The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178:173–180.
42. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19:82–92.
43. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, *et al.* Endocrine-related adverse events related to immune checkpoint inhibitors: proposed algorithms for management. *Oncologist* 2020; 25:290–300.
- En este artículo de revisión se presentan algoritmos de diagnóstico y tratamiento para los efectos secundarios endocrinos de los inhibidores del punto de control inmunitario, que simplifican la labor del oncólogo, pero no se hace una evaluación exhaustiva de la hipofisitis.
44. Garon-Czmlil J, Petitpain N, Rouby F, *et al.* Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database. *Sci Rep* 2019; 9:19419.
45. Kassi E, Angelousi A, Asonitis N, *et al.* Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma. *Cancer Med* 2019; 8:6585–6594.

46. Percik R, Shlomai G, Tirosh A, *et al.* Isolated autoimmune adrenocorticotrophic hormone deficiency: from a rare disease to the dominant cause of adrenal insufficiency related to check point inhibitors. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102454.
47. De Sousa SMC, Sheriff N, Tran CH, *et al.* Fall in thyroid stimulating hormone (TSH) may be an early marker of ipilimumab-induced hypophysitis. *Pituitary* 2018; 21:274–282.
48. Siddiqui MS, Lai ZM, Spain L, *et al.* Predicting development of ipilimumab-induced hypophysitis: utility of T4 and TSH index but not TSH. *J Endocrinol Invest* 2021; 44:195–203.

Este estudio muestra que una reducción temprana de la tiroxina y del índice de TSH pueden usarse como marcador predictivo de la hipofisitis.

49. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, *et al.* Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 103:365–369.
50. Brillì L, Calabrò L, Campanile M, *et al.* Permanent diabetes insipidus in a patient with mesothelioma treated with immunotherapy. *Arch Endocrinol Metab* 2020; 64:483–486.
51. Fosci M, Pigliaru F, Salcuni AS, *et al.* Diabetes insipidus secondary to nivolumab-induced neurohypophysitis and pituitary metastasis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021; 2021.
52. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, *et al.* Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5:1.
53. Thapi S, Leiter A, Galsky M, Gallagher EJ. Recovery from secondary adrenal insufficiency in a patient with immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis. *J Immunother Cancer* 2019; 7:248.
54. Sol B, de Filette JMK, Awada G, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy for ACTH-secreting pituitary carcinoma: a new emerging treatment? *Eur J Endocrinol* 2021; 184:K1–k5.



# Infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) y enfermedad tiroidea. Una actualización

Thomas H. Brix y Laszlo Hegedüs

## Objetivo de la revisión

La infección por el síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con hipertensión y diabetes, pero es poco lo que se sabe acerca de su relación con las enfermedades tiroideas. Por consiguiente, nuestro objetivo fue llevar a cabo una revisión de la literatura relativa a lo siguiente: (i) ¿Tienen los pacientes con un hipo o hipertiroidismo subyacente un mayor riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2? (ii) ¿Tiene el hipo o hipertiroidismo subyacente alguna repercusión en el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2? (iii) ¿Causa la infección por el SARS-CoV-2 la aparición de una disfunción tiroidea?

## Resultados recientes

Los pacientes con hipo o hipertiroidismo no presentan un aumento del riesgo de contraer el SARS-CoV-2, y la presencia de un diagnóstico de hipo o hipertiroidismo no se asocia a un peor pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. La infección por el SARS-CoV-2 se ha asociado a la aparición posterior de tirotoxicosis, síndrome de enfermedad eutiroidea, tiroiditis subaguda y enfermedad tiroidea autoinmune.

## Resumen

Estos resultados sugieren que la administración de tratamiento por una disfunción tiroidea no tiene de por sí ninguna repercusión en el riesgo de los pacientes de contraer la infección por el SARS-CoV-2 ni en el tratamiento de los que ya la han contraído. Serán necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento a largo plazo para esclarecer si los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 tienen una propensión superior o inferior a presentar disfunciones tiroideas y/o autoinmunidad tiroidea, en comparación con los pacientes que se recuperan de infecciones producidas por otros virus.

## Palabras clave

coronavirus disease 2019, hyperthyroidism, hypothyroidism, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, thyroid dysfunction

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad producida por el coronavirus 2019 (COVID-19), que es causada por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) [1] se ha extendido de forma extraordinaria por todo el mundo y se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Hasta finales de abril de 2021, el virus había afectado a más de 140 millones de personas y se había cobrado más de 3 millones de vidas. La identificación de los factores que contribuyen a producir el riesgo de contraer el SARS-CoV-2, y el posterior pronóstico de los individuos afectados, es importante para optimizar la reasignación de los recursos hospitalarios y orientar las recomendaciones e intervenciones de salud pública. Las series de casos hospitalarias [2–4], así como los estudios de cohorte

de base poblacional [5,6], han observado que la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de una amplia variedad de comorbilidades, en especial la hipertensión y la diabetes, son los principales factores de riesgo para la enfermedad grave y la muerte. No está claro si un hipo o hipertiroidismo subyacente influyen o no en el riesgo y/o la evolución de la infección por el SARS-CoV-2. Tanto la *American Thyroid*

Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense C, Dinamarca

Correspondencia: Thomas H. Brix, MD, PhD, Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C, Dinamarca. Tel: +45 65411885; correo electrónico: Thomas.brix@rsyd.dk

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2021, 28:525–532

DOI:10.1097/MED.0000000000000654

Association [https://www.thyroid.org/covid-19/statement-covid-19] como la *European Thyroid Association* [https://www.eurothyroid.com/files/download/ETA-PHB.pdf] han hecho públicas declaraciones de consenso respecto a los pacientes que están en tratamiento por una disfunción tiroidea. Aunque estas recomendaciones no se basaron en datos sólidos basados en la evidencia clínica, recomiendan a los pacientes que continúen con las medicaciones prescritas de levotiroxina (L-T4) y de fármacos antitiroideos (FAT) para el hipo y el hipertiroidismo, respectivamente. Dado que estos trastornos son frecuentes [7], cualquier aumento del riesgo de contraer el SARS-CoV-2 y/o de tener un peor pronóstico en caso de infección por el SARS-CoV-2 tendrá una importante repercusión de salud pública.

En esta revisión se interpretan los resultados de los estudios pertinentes con objeto de responder a tres preguntas clínicas: (i) ¿Tienen los pacientes con un hipo o hipertiroidismo subyacente un mayor riesgo de contraer la infección del SARS-CoV-2? (ii) ¿Tiene el hipo o hipertiroidismo subyacente alguna repercusión en el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2? (iii) ¿Causa la infección por el SARS-CoV-2 la aparición de una disfunción tiroidea?

## DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBYACENTE Y RIESGO Y CURSO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2

Teóricamente, los pacientes con hipo o hipertiroidismo pueden presentar un aumento del riesgo de contraer la COVID-19 y/o de que esta tenga un curso grave. En primer lugar, dado que el SARS-CoV-2 utiliza la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ACE2) como receptor para su entrada en la célula huésped [8], es posible que la disfunción tiroidea influya en el riesgo y el curso de la COVID-19 ya que la actividad de la ACE2 se ve influida por las

## ASPECTOS CLAVE

- Se ha puesto de manifiesto un empeoramiento de los resultados de la infección por el SARS-CoV-2 en las personas que presentan comorbilidades como hipertensión y diabetes, pero es menos lo que se sabe acerca de los trastornos tiroideos.
- La evidencia obtenida en estudios recientes sugiere que el hecho de estar en tratamiento por una disfunción tiroidea no tiene de por sí una repercusión en el riesgo de los pacientes de contraer la infección por el SARS-CoV-2.
- Estos estudios muestran también que un diagnóstico de disfunción tiroidea preexistente no influye en el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2 tras aplicar un ajuste respecto a los factores de confusión pertinentes.
- Serán necesarios nuevos estudios para esclarecer si los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 tienen una propensión a presentar disfunciones tiroideas y/o autoinmunidad tiroidea diferente a la de los pacientes que se recuperan de infecciones producidas por otros virus.

concentraciones séricas de las hormonas tiroideas [9,10]. En segundo lugar, los pacientes con hipo o hipertiroidismo presentan un aumento de la carga de comorbilidad somática [11,12], en especial de tipo cardiovascular [13,14], y psiquiátrica [15,16], que se ha descrito también en los pacientes con una COVID-19 grave o mortal [2,3,5,6]. En tercer lugar, en la mayor parte de los pacientes, la etiología del hipo o hipertiroidismo es de origen autoinmunitario (95% y 50% en el hipo e hipertiroidismo, respectivamente) [17,18]. Aunque los pacientes con trastornos autoinmunitarios no parecen tener una mayor probabilidad de contraer la COVID-19 [19,20<sup>■</sup>], pueden presentar complicaciones graves si su medicación ha causado una inhibición del

**Tabla 1.** Número y prevalencia de pacientes y tipo de disfunción tiroidea en la población positiva y la población negativa para el SARS-CoV-2

Estudio	Fenotipo	Población positiva para el SARS-CoV-2			Población negativa para el SARS-CoV-2			Valor de p
		Con enfermedad tiroidea	Sin enfermedad tiroidea	Prevalencia de la enfermedad tiroidea	Con enfermedad tiroidea	Sin enfermedad tiroidea	Prevalencia de la enfermedad tiroidea	
Attaubi <i>et al.</i> [20 <sup>■</sup> ]	Enfermedad de Graves	14	8.476	0,2%	419	223.125	0,2%	0,58
Brix <i>et al.</i> [23 <sup>■</sup> ]	En tratamiento con FAT <sup>o</sup>	91	28.078	0,3%	936	280.007	0,3%	0,78
	En tratamiento con tiroxina	809	28.078	2,9%	7,994	280.007	2,9%	0,81

<sup>o</sup> FAT, fármacos antitiroideos (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo).

sistema inmunitario [19,21], por ejemplo, el riesgo de agranulocitosis en los pacientes tratados con FAT [22]. Continúa existiendo una controversia respecto a si los trastornos mencionados se traducen en un aumento del riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2 o de que tenga un pronóstico más grave en los pacientes con hipo o hipertiroidismo.

### DISFUNCIÓN TIROIDEA Y RIESGO DE CONTRAER LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2

Durante los primeros 6 meses de la pandemia de COVID-19, prácticamente no se dispuso de datos sobre el riesgo de la COVID-19 en los pacientes con una disfunción tiroidea subyacente. En la segunda mitad de 2020, los datos epidemiológicos de base poblacional a gran escala han permitido cuantificar el riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2 en los pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Graves (EG) [20<sup>■</sup>] y en los pacientes tratados por un hipo o hipertiroidismo [23<sup>■</sup>]. En la tabla 1 se resumen los resultados de estos estudios. Para investigar la prevalencia de la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes con diversos tipos de enfermedad autoinmunitaria, Attauabi *et al.* [20<sup>■</sup>] analizaron a todas

las personas en las que se realizaron pruebas de SARS-CoV-2 entre el 28 de enero y el 2 de junio de 2020 en dos regiones de Dinamarca (Capital y Zealand). Durante el período del estudio, 14 (0,2%) de un total de 8.476 pacientes con resultados positivos para el SARS-CoV-2 y 419 (0,2%) de las 223.125 personas con resultados negativos para el SARS-CoV-2 fueron clasificadas como afectadas por una EG. La prevalencia observada de individuos con un resultado positivo para el SARS-CoV-2 no fue diferente al comparar a los pacientes con EG con la población de origen (3,2% frente a 3,7%,  $p = 0,65$ ). Con el empleo de los datos de la cohorte de COVID-19 danesa [24], Brix *et al.* [23<sup>■</sup>] realizaron un estudio de base poblacional de ámbito nacional para explorar el riesgo de contraer el SARS-CoV-2 en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento médico para el hipo o hipertiroidismo. Se incluyó en el estudio a todas las personas con un resultado positivo para el SARS-CoV-2 ( $n = 28.078$ ) en Dinamarca entre el 27 de febrero y el 30 de septiembre de 2020. Cada una de las 28.078 personas con un resultado positivo fue emparejada con hasta 10 individuos de control negativos para el SARS-CoV-2 de igual edad, sexo y semana de realización de la prueba. Un total de 809 (2,9%) de los 28.078 pacientes positivos y 7.994 (2,9%) de los 280.007 controles emparejados negativos para el SARS-CoV-2 recibían

**Tabla 2.** Características y resultados de los estudios controlados en los que se ha evaluado el curso de la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes con una enfermedad tiroidea preexistente

	Estudios	
	Van Gerwen <i>et al.</i> [35 <sup>a</sup> ]	Brix <i>et al.</i> [23 <sup>a</sup> ]
País	Estados Unidos	Dinamarca
Contexto	Sistema de atención de salud de la ciudad de Nueva York	Ámbito nacional
Período de tiempo	1 de marzo a 1 de abril de 2020	27 de febrero a 31 de agosto de 2020
Control de factores de confusión	Edad, sexo, raza, IMC, tabaquismo y comorbilidad	Edad, sexo, momento de realización de la prueba y comorbilidad
Trastornos tiroideos (n)	Hipotiroidismo (251)	En tratamiento con levotiroxina (572) En tratamiento con fármacos antitiroideos (75)
Resultados	Odds ratio <sup>a</sup> (IC del 95%)	Riesgo relativo <sup>a</sup> (IC del 95%)
Hospitalización	0,76 (0,58–1,00)	1,19 (1,02–1,40) <sup>b,c</sup> 1,15 (0,77–1,71) <sup>d</sup>
Muerte	1,04 (0,71–1,52)	0,87 (0,65–1,17) <sup>b</sup> 1,04 (0,62–1,73) <sup>d</sup>
Ingreso en unidad de cuidados intensivos		1,34 (0,86–2,08) <sup>b</sup> 0,90 (0,23–3,60) <sup>d</sup>
Ventilación mecánica	0,85 (0,58–1,25)	1,32 (0,79–2,22) <sup>b</sup> 1,35 (0,34–5,39) <sup>d</sup>
Diálisis		2,23 (1,06–4,69) <sup>b,c</sup> 3,62 (0,86–15,14) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ponderación con puntuación de propensión.

<sup>b</sup> Pacientes en tratamiento con levotiroxina.

<sup>c</sup> Al utilizar un seguimiento de 60 días estas asociaciones se atenuaron; RR = 1,31 (0,92–1,85) y 3,91 (0,93–16,37) para la hospitalización y la diálisis, respectivamente.

<sup>d</sup> Pacientes en tratamiento con fármacos antitiroideos.

tratamiento para un hipotiroidismo ( $p = 0,81$ ), mientras que 91 (0,3%) y 936 (0,3%) de las personas positivas y negativas para el SARS-CoV-2, respectivamente, estaban siendo tratadas por un hipertiroidismo ( $p = 0,78$ ). Los pacientes tratados por un hipo o hipertiroidismo no presentaron un aumento del riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2 [ $OR_{\text{hipo}} = 1,03$  (IC del 95% 0,95–1,11) y  $OR_{\text{hiper}} = 1,03$  (0,82–1,28)]. Estos resultados son coherentes con los observados en otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad celíaca [20<sup>■</sup>,25,26].

## DISFUNCIÓN TIROIDEA Y PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2

Los resultados de un metanálisis de ocho estudios de observación hospitalarios retrospectivos han sugerido que los pacientes con una enfermedad tiroidea presentan un aumento del riesgo de tener una peor evolución de la infección por el SARS-CoV-2 [27]. Sin embargo, seis estudios incluyeron a un número de pacientes con un trastorno tiroideo < 10 [28–33], tres estudios no diferenciaron entre los pacientes con hipo e hipertiroidismo [32–34] y en un estudio no se incluyó a pacientes con infección por el SARS-CoV-2 [29], lo cual dificulta el establecimiento de guía alguna para los pacientes y los médicos.

Posteriormente, dos estudios controlados han evaluado el curso de la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes con diversos trastornos tiroideos, como el hipotiroidismo [35<sup>■</sup>], y en pacientes tratados por un hipo o hipertiroidismo [23<sup>■</sup>]. En la tabla 2 se resumen los resultados de dichos estudios. Con el empleo de los datos del sistema de salud pública de Nueva York y la inclusión de pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios, van Gerwen *et al.* [35<sup>■</sup>] examinaron si el curso de 3703 pacientes con SARS-CoV-2 se veía influido o no por el hipotiroidismo preexistente. Estos autores identificaron a 251 pacientes con un diagnóstico de hipotiroidismo. Tras aplicar un ajuste respecto a las variables de edad, sexo, raza, IMC, tabaquismo y diversas comorbilidades, utilizando un método de puntuación de propensión, el riesgo de hospitalización [0,76 (0,58–1,00)], el uso de ventilación mecánica [0,85 (0,58–1,25)] y la mortalidad [1,04 (0,71–1,52)] no mostraron diferencias entre los pacientes con y sin un diagnóstico de hipotiroidismo [35<sup>■</sup>]. En una cohorte de ámbito nacional formada por 16.502 pacientes positivos para el SARS-CoV-2 que fueron diagnosticados entre el 27 de febrero y el 31 de agosto de 2020, Brix *et al.* [23<sup>■</sup>]

identificaron a 572 (3,5%) y 75 (0,5%) pacientes positivos para el SARS-CoV-2 que estaban siendo tratados en el momento con L-T4 o con FAT, respectivamente. Para evaluar el pronóstico, se realizó un seguimiento prospectivo de los pacientes tratados y no tratados con L-T4/FAT hasta 30 días después de la prueba positiva de SARS-CoV-2. Con objeto de reducir al mínimo el sesgo y los factores de confusión, los análisis se ajustaron respecto a la edad, el sexo y diversas comorbilidades, utilizando una ponderación por puntuación de propensión. En comparación con los no tratados, los pacientes tratados en ese momento con L-T4 mostraron un aumento del riesgo de ser hospitalizados [1,19 (1,02–1,40)] y de recibir tratamiento de diálisis [2,23 (1,06–4,69)]. Sin embargo, al ampliar el seguimiento hasta 60 días y tener en cuenta las diferentes estrategias de prueba, estas asociaciones se atenuaron y los autores llegaron a la conclusión de que el uso actual de L-T4 no tenía una repercusión en el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. De igual modo, el uso actual de FAT no se asoció a un resultado adverso de la infección por el SARS-CoV-2 (tabla 2).

## VALORACIÓN CRÍTICA Y CONCLUSIONES PRELIMINARES

Los estudios controlados y a gran escala muestran que los pacientes con una disfunción tiroidea subyacente no son más propensos a sufrir la infección por el SARS-CoV-2 que la población general de la que proceden. Estos estudios sugieren también que una disfunción tiroidea preexistente, si se aplica un control respecto a los factores de confusión pertinentes, no influye en el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. Aunque la calidad de los datos de estos estudios [20<sup>■</sup>,23<sup>■</sup>,35<sup>■</sup>] es alta, y los resultados son robustos y van en el mismo sentido, hay algunas limitaciones a las que es preciso prestar atención. En primer lugar, dado que los pacientes con hipo o hipertiroidismo, sea cual sea su causa, presentan un aumento de la carga de comorbilidades relacionadas con el SARS-CoV-2 [11,12], muchos de ellos son clasificados como pacientes vulnerables o de alto riesgo y se les recomienda que tengan un comportamiento con precauciones para limitar el riesgo de infectarse. Por consiguiente, no puede descartarse que los pacientes con una disfunción tiroidea subyacente puedan haber observado las medidas de precaución en mayor medida que las personas sin enfermedad tiroidea y, como consecuencia de ello, hayan limitado su riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2. En segundo lugar, en el estudio de Attauabi *et al.* [20<sup>■</sup>] los pacientes con EG fueron identificados mediante su registro en el Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca. Este

registro abarca solamente a los pacientes diagnosticados en el sistema de asistencia sanitaria secundaria, y ello pone en duda la generalizabilidad de estos resultados a otras situaciones de identificación de los casos y otras poblaciones. Además, los autores no aportan información sobre la cronología del diagnóstico de la EG en relación con la prueba del SARS-CoV-2, con lo que resulta imposible evaluar si los pacientes tenían una enfermedad activa o estaban en remisión en la fecha en la que se realizó la prueba del SARS-CoV-2. En tercer lugar, a todos los pacientes del estudio de Brix *et al.* [23<sup>■</sup>], y muy probablemente a la mayoría de los pacientes de los demás estudios controlados [20<sup>■</sup>,35<sup>■</sup>], se les estaba administrando un tratamiento médico para la enfermedad tiroidea subyacente. Por consiguiente, parece concebible que la mayoría de los pacientes estuvieran en un estado eutiroideo, o que la gravedad de la disfunción en el momento de realizar la prueba del SARS-CoV-2 fuera de carácter menor y no tuviera influencia en el riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2 y/o de presentar un agravamiento del curso de esta enfermedad. En quinto lugar, en tres estudios [23<sup>■</sup>,34,35<sup>■</sup>] no se aporta información sobre la causa del hipo o hipertiroidismo, lo cual hace que sea imposible evaluar si el riesgo y el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2 difieren entre las disfunciones tiroideas autoinmunitarias y no autoinmunitarias. En sexto lugar, los datos válidos sobre el riesgo y la evolución de la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes con disfunción tiroidea proceden de países con una renta relativamente alta como Dinamarca [20<sup>■</sup>,23<sup>■</sup>] y los Estados Unidos [35<sup>■</sup>], caracterizados ambos por disponer de un sistema de asistencia sanitaria bien financiado. Queda por ver si estos resultados se dan también al ampliar las investigaciones a otros contextos.

### ¿PUEDE CAUSAR LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2 LA APARICIÓN DE UNA DISFUNCIÓN TIROIDEA?

Teóricamente, la infección por el SARS-CoV-2 podría conducir a una disfunción tiroidea posterior. En primer lugar, se han citado las infecciones víricas, como la gripe [36], la del virus de la inmunodeficiencia humana [37] y las de otros coronavirus como el SARS-CoV [38], como factores ambientales que intervienen en la tiroiditis subaguda y en las enfermedades tiroideas autoinmunes [39–41]. En segundo lugar, las alteraciones en las pruebas de la función tiroidea, y en especial los valores bajos de triyodotironina (T3), también denominados síndrome de enfermedad no tiroidea (SENT), se dan en muchos pacientes con una enfermedad aguda significativa

[42]. En tercer lugar, la ACE2 está presente en la glándula tiroides [43,44], y ello hace que el tiroides sea sensible a la lesión tisular, como se observa en otros órganos como los pulmones, el tracto gastrointestinal y el miocardio, que pueden albergar también niveles altos de ACE2 [43]. En consecuencia, la observación de una disfunción tiroidea en los pacientes hospitalizados a causa de la infección por el SARS-CoV-2 [45<sup>■</sup>,46,47<sup>■</sup>,48<sup>■</sup>,49–52] no es ninguna sorpresa. Las preguntas clínicas pertinentes son: ¿se dan las alteraciones de la tirotropina (TSH) y las hormonas tiroideas con más frecuencia en los pacientes con una infección por el SARS-CoV-2 en comparación con lo observado en otros trastornos agudos, como la sepsis? y ¿son las alteraciones observadas en los niveles de TSH y de las hormonas tiroideas específicas de la infección por el SARS-CoV-2?

### PREVALENCIA, GRAVEDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2

Se ha descrito la presencia de tirotoxicosis, hipotiroidismo y niveles séricos bajos de TSH en hasta un 20%, 5% y 39%, respectivamente, de los pacientes hospitalizados por una infección por el SARS-CoV-2 [46,49,52]. Sin embargo, en estos estudios no se incluyó una población de control, lo cual dificulta la interpretación del patrón específico del SARS-CoV-2 y la determinación de la posible trascendencia clínica de estas observaciones. En tres estudios (que se resumen en la tabla 3) se ha comparado la prevalencia y la gravedad de la disfunción tiroidea en los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 con las de una población de control pertinente [45<sup>■</sup>,47<sup>■</sup>,48<sup>■</sup>].

En el estudio retrospectivo de Chen *et al.* [45<sup>■</sup>], se compararon los parámetros de la función tiroidea de 50 pacientes hospitalizados por infección por el SARS-CoV-2 con los de un grupo de control de individuos sanos, emparejado en cuanto a edad y sexo, y en un grupo de pacientes con neumonía no asociada a la COVID-19. Al ingreso (definido con un margen de 3 días), el 56% (28/50) de los pacientes positivos para el SARS-CoV-2 hospitalizados y sin enfermedades tiroideas previas presentaron unos valores de TSH inferiores a los normales (<0,3 mUI/l). Aunque no se indican las cifras reales de los dos grupos de control, se señaló que esta observación era significativa en comparación con lo registrado en el grupo de controles sanos. Lamentablemente, los autores no presentan una comparación de la frecuencia de la TSH baja en los casos de infección por el SARS-CoV-2 con la de los pacientes con neumonía no asociada a la COVID-19. Los pacientes con infección por el

**Tabla 3.** Análisis de los niveles de función tiroidea y prevalencia de la disfunción tiroidea en pacientes hospitalizados con y sin infección por el SARS-CoV-2

Estudio	País	Población de control	Niveles de diversas variables tiroideas en pacientes positivos para el SARS-CoV-2 y pacientes negativos para el SARS-CoV-2			Prevalencia de la disfunción tiroidea <sup>a</sup> en pacientes con infección por el SARS-CoV-2 en comparación con los controles
			TSH	T-3	T-4	
Chen <i>et al.</i> [45 <sup>a</sup> ]	China	1) Controles sanos	Inferior	Inferior	Ausencia de diferencias	TSH baja, 56% frente a 2%, $p < 0,01^b$
		2) Neumonía no asociada al SARS-CoV-2	Inferior	Inferior	Ausencia de diferencias	
Muller <i>et al.</i> [47 <sup>a</sup> ]	Italia	Pacientes sin COVID-19 tratados en una UCI <sup>c</sup>	Inferior	Ausencia de diferencias	Ausencia de diferencias	Tirotoxicosis, 15% frente a 1%, $p < 0,01$ TSH baja, 25% frente a 8%, $p < 0,01$ Supresión de la TSH, 9% frente a 1%, $p < 0,01$ Hipotiroidismo, 4% frente a 9%, $p = 0,51$
Khoo <i>et al.</i> [48 <sup>a</sup> ]	Inglaterra	Pacientes con manifestaciones clínicas de COVID-19 pero con un resultado negativo en la prueba de SARS-CoV-2	Inferior	No hay datos	Inferior	Hipertiroidismo, 0% frente a 0% <sup>d</sup> Hipotiroidismo, 1% frente a 0% <sup>d</sup> Hipertiroidismo subclínico, 5% frente a 7% <sup>d</sup> Hipotiroidismo subclínico, 5% frente a 6% <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Disfunción tiroidea definida según lo utilizado en las publicaciones originales.

<sup>b</sup> No se presentan datos sobre la frecuencia de la TSH baja en las dos poblaciones de control. El valor de  $p$  corresponde a la comparación de los casos con los controles sanos. No se presentan resultados de la comparación de los casos y los pacientes con neumonía no asociada al SARS-CoV-2.

<sup>c</sup> Unidad de cuidados intensivos.

<sup>d</sup> La proporción de pacientes con cada fenotipo no mostró diferencias significativas entre los pacientes positivos y negativos para el SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 presentaron unos niveles de TSH y de T3 total significativamente inferiores a los de los individuos sanos y a los de los pacientes con neumonía no asociada a la COVID-19. Las concentraciones de T4 total no mostraron diferencias entre los tres grupos (tabla 3). Los autores interpretaron que lo que mejor explicaba estos resultados era el SENT.

Muller *et al.* en Italia [47<sup>a</sup>] y Khoo *et al.* en Inglaterra [48<sup>a</sup>] describieron un patrón tiroideo diferente. Muller *et al.* [47<sup>a</sup>] investigaron las variables de la función tiroidea en 85 pacientes consecutivos con infección por el SARS-CoV-2 ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) entre el 3 de marzo y el 28 de abril de 2020. Se utilizaron como controles los pacientes tratados en la misma unidad durante el mismo período de tiempo de 2019. Se evaluó la función tiroidea en un plazo de 2 días tras el ingreso en el hospital, y se observó una prevalencia significativamente superior de tirotoxicosis (15%), TSH baja (25%) o TSH suprimida (9%), en comparación con las del 1%, 8% y 1%, respectivamente, en el grupo de control. No se observaron diferencias en la prevalencia del hipotiroidismo entre los dos grupos (tabla 3). Los niveles de TSH fueron significativamente inferiores en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 en comparación con los controles, mientras que los niveles de T3 libre y de T4 libre fueron similares, y ello se interpretó como una combinación de tirotoxicosis, debida a una tiroiditis atípica, y SENT. Khoo *et al.* [48<sup>a</sup>] describieron otro cuadro distinto, al comparar las variables de la función tiroidea (determinadas en un plazo de 2 días tras el ingreso

en el hospital) en 334 pacientes con infección por el SARS-CoV-2 con las de 122 pacientes con sospecha clínica de COVID-19 pero que presentaron una prueba negativa. La prevalencia de la disfunción tiroidea fue similar en los pacientes con y sin infección por el SARS-CoV-2 (tabla 3). Los niveles de TSH y de T4 libre fueron significativamente menores en los pacientes con una infección por el SARS-CoV-2 en comparación con los pacientes con un resultado negativo de la prueba a pesar de presentar síntomas clínicos. Los autores llegaron a la conclusión de que no había ninguna evidencia que indicara una tiroiditis/tirotoxicosis asociada al SARS-CoV-2 y de que sus resultados se explicaban muy probablemente por un SENT.

## VALORACIÓN CRÍTICA Y CONCLUSIONES PRELIMINARES

Todos los estudios controlados [45<sup>a</sup>,47<sup>a</sup>,48<sup>a</sup>] en los que se ha investigado la infección por el SARS-CoV-2 y la función tiroidea posterior indican que los pacientes con la infección presentan unos valores de TSH significativamente inferiores a los de los individuos de control. Esta uniformidad de los resultados puede sugerir un papel específico de la infección por el SARS-CoV-2 en el tiroides o en la hipófisis. Sin embargo, la interpretación de los datos serológicos debe realizarse con precaución, ya que no permiten atribuir la causa al SARS-CoV-2. Además, aun con la inclusión de poblaciones de control pertinentes, es muy probable que los pacientes con infección por el

SARS-CoV-2 tuvieran una enfermedad más grave y fueran tratados de manera diferente que los controles (es decir, con el empleo de glucocorticoides). Por lo que respecta a los niveles de T3 y T4, la situación es menos clara. Es importante señalar que la distribución de edades y sexos, el yodo en la población de referencia, el umbral para la hospitalización, el ingreso en UCI y el tratamiento (es decir, el uso de glucocorticoides, heparina y dopamina) dificultan la realización de comparaciones directas de los estudios. Por último, estos estudios [45<sup>■</sup>,47<sup>■</sup>,48<sup>■</sup>] incluyen tan solo a pacientes hospitalizados y no permiten especular sobre la posibilidad de que los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 no hospitalizados presenten o no alteraciones de su función tiroidea.

### DISFUNCIÓN TIROIDEA DESPUÉS DE UNA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2

Los datos existentes sobre la función tiroidea tras una hospitalización por una infección por el SARS-CoV-2 son limitados [45<sup>■</sup>,47<sup>■</sup>,48<sup>■</sup>]. En el estudio de China [45<sup>■</sup>] todas las variables tiroideas se normalizaron tras la recuperación. De igual modo, Khoo *et al.* [48<sup>■</sup>] señalaron que los 55 pacientes para los que se dispuso de datos de la función tiroidea antes del ingreso, durante la hospitalización y tras una mediana de seguimiento de 79 días presentaron una normalización de los parámetros de la función tiroidea durante su recuperación. Muller *et al.* [47<sup>■</sup>] volvieron a evaluar la función tiroidea en ocho pacientes con infección por el SARS-CoV-2 que habían presentado una disfunción tiroidea durante el ingreso hospitalario. Tras una media de seguimiento de 55 días, dos pacientes (25%) presentaron hipotiroidismo, mientras que los otros seis pacientes (75%) mostraron una función tiroidea normal y autoanticuerpos tiroideos negativos. Dicho esto, hay un número creciente de presentaciones de casos que describen la aparición de una disfunción tiroidea clasificada como tiroiditis subaguda [53–55], tiroiditis puerperal [56] y EG [57–59] tras la infección por el SARS-CoV-2. Aceptando el dogma de que la tiroiditis subaguda y las enfermedades tiroideas autoinmunes están relacionadas con una infección vírica previa [39,41], ello no resulta extraño. Sin embargo, la falta de estudios a gran escala en los que se hayan investigado las consecuencias tiroideas tras la infección por el SARS-CoV-2, resulta imposible evaluar si estos pacientes son más o menos propensos a presentar una disfunción tiroidea y/o una autoinmunidad tiroidea que los pacientes que se recuperan de otras infecciones víricas.

### CONCLUSIÓN

Los pacientes con hipo o hipertiroidismo no presentan un aumento del riesgo de contraer una infección por el SARS-CoV-2 y, cuando se introduce un ajuste respecto a la comorbilidad, un diagnóstico de hipo o hipertiroidismo no se asocia a un peor pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. Las consecuencias clínicas y las recomendaciones basadas en estos resultados sugieren que la administración de tratamiento por una disfunción tiroidea no tiene por qué tener de por sí ninguna repercusión en el riesgo de los pacientes de contraer la infección por el SARS-CoV-2 ni en el tratamiento de los que ya la han contraído. Aunque esta información se basa en datos robustos, hay diversas cuestiones que aún es preciso esclarecer. No se sabe, por ejemplo, si la etiología de la disfunción tiroidea [60], su magnitud antes/durante la infección, y el período acumulado de disfunción tiroidea antes de la infección, que influyen claramente en la mortalidad [61,62], influyen también o no en el riesgo y el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. En los pacientes hospitalizados a causa de una infección por el SARS-CoV-2, se han observado alteraciones de los parámetros de la función tiroidea que reflejan una tirotoxicosis y un SENT. Se ha descrito también la aparición de una tiroiditis subaguda y de una enfermedad tiroidea autoinmune tras la infección por el SARS-CoV-2, pero serán necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento a largo plazo para sustanciar estas observaciones.

### Agradecimientos

*Ninguno.*

### Apoyo económico y patrocinio

*Ninguno.*

### Conflictos de intereses

*No hay conflictos de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19:141–154.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The N Engl J Med* 2020; 382:1708–1720.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052–2059.
4. Yang BY, Barnard LM, Emert JM, *et al.* Clinical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving emergency medical services in King County, Washington. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2014549.
5. Reilev M, Kristensen KB, Pottegga<sup>rd</sup> A, *et al.* Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR

- test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol* 2020; 49:1468–1481.
6. Barron E, Bakhai C, Kar P, *et al.* Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:813–822.
  7. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14:301–316.
  8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271–280.
  9. Diniz GP, Senger N, Carneiro-Ramos MS, *et al.* Cardiac ACE2/angiotensin 1-7/Mas receptor axis is activated in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10:192–202.
  10. Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A, *et al.* Coronaviruses and integrin avb3: does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res* 2020; 45:210–215.
  11. Thvilum M, Brandt F, Almind D, *et al.* Type and extent of somatic morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *PLoS One* 2013; 8:e75789. doi: 10.1371/journal.pone.0075789. eCollection 2013.
  12. Brandt F, Thvilum M, Almind D, *et al.* Morbidity before and after the diagnosis of hyperthyroidism: a nationwide register-based study. *PLoS One* 2013; 8:e66711. doi: 10.1371/journal.pone.0066711.
  13. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, *et al.* Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol* 2019; 180:407–416.
  14. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, *et al.* Duration of hyperthyroidism and lack of sufficient treatment are associated with increased cardiovascular risk. *Thyroid* 2019; 29:332–340.
  15. Brandt F, Thvilum M, Almind D, *et al.* Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:341–348.
  16. Thvilum M, Brandt F, Almind D, *et al.* Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid* 2014; 24:802–808.
  17. Carle A, Laurberg P, Pedersen IB, *et al.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:21–28.
  18. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, *et al.* Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:801–809.
  19. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, *et al.* SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575. Epub 2020 May 5.
  20. Attauabi M, Poulsen A, Theede K, *et al.* Prevalence and outcomes of COVID-19 among patients with inflammatory bowel disease-A Danish Prospective Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021; 15:540–550.
- Mediante el empleo de datos no sesgados de diversas bases de datos de salud de Dinamarca, este estudio de base poblacional a gran escala proporciona estimaciones válidas del riesgo y del pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2 en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otras diversas enfermedades autoinmunes, incluida la enfermedad de Graves. Sus resultados tienen una importante repercusión para orientar las recomendaciones e intervenciones de salud a aplicar en los pacientes con enfermedades autoinmunes durante la pandemia de COVID-19.
21. Tan EH, Sena AG, Prats-Urbe A, *et al.* COVID-19 in patients with autoimmune diseases: characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology* 2021; 0:1–14. doi:10.1093/rheumatology/keab250.
  22. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1552–1565.
  23. Brix TH, Hegedüs L, Hallas J, Lund LC. Risk and course of SARS-CoV-2 infection in patients treated for hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:197–199.
- Mediante el empleo de datos no sesgados de diversas bases de datos de salud de Dinamarca, este estudio de base poblacional y de ámbito nacional aporta estimaciones válidas del riesgo y el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2 en los pacientes a los que se administra tratamiento por un hipo o hipertiroidismo subyacente. En este estudio, los pacientes en tratamiento por un hipo o hipertiroidismo no presentaron un aumento del riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2 y el tratamiento del hipo o hipertiroidismo no se asoció a un peor pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2. Estos resultados tienen una importante repercusión para orientar las recomendaciones e intervenciones de salud a aplicar en los pacientes que están siendo tratados por una disfunción tiroidea durante la pandemia de COVID-19.
24. Pottegård A, Kristensen KB, Reilev M, *et al.* Existing data sources in clinical epidemiology: The Danish COVID-19 Cohort. *Clin Epidemiol* 2020; 12:875–881.
  25. Yiu ZZN, Harding G, Griffiths CEM, *et al.* Risk of COVID-19 infection in adult patients with atopic eczema and psoriasis: a single centre, cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2021. doi: 10.1111/bjd.20062.
  26. Sarmiento-Monroy JC, Espinosa G, Londoño MC, *et al.* A multidisciplinary registry of patients with autoimmune and immune-mediated diseases with symptomatic COVID-19 from a single center. *J Autoimmun* 2021; 117:102580. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102580. Epub 2020 Nov 30.
  27. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:1429–1430.
  28. Cao M, Zhang D, Wang Y, *et al.* Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *MedRxiv* 2020. 2020.03.04.20030395. doi: 10.1101/2020.03.04.20030395. Preprint.
  29. Liu J, Wu X, Lu F, *et al.* Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Sci Rep* 2016; 6:22271. doi: 10.1038/srep22271.
  30. Shabrawishi M, Al-Gethamy MM, Naser AY, *et al.* Clinical, radiological and therapeutic characteristics of patients with COVID-19 in Saudi Arabia. *PLoS One* 2020; 15:e0237130.
  31. Wang Y, Liu Y, Liu L, *et al.* Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020; 221:1770–1774.
  32. Yan S, Song X, Lin F, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Hainan, China. *MedRxiv* 2020. doi.org/10.1101/2020.03.19.20038539.
  33. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75:1730–1741.
  34. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, *et al.* Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: a case series from Barcelona. *PLoS One* 2020; 15:e0237960.
  35. van Gerwen M, Alsen M, Little C, *et al.* Outcomes of patients with hypothyroidism and COVID-19: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol* 2020; 11:565. doi: 10.3389/fendo.2020.00565. eCollection 2020.
- Con el empleo de los datos del sistema de salud pública de Nueva York en este estudio se examinó si el curso de 3703 pacientes con SARS-CoV-2 se veía influido o no por un diagnóstico preexistente de hipotiroidismo. Tras aplicar un ajuste respecto a las variables de edad, sexo, raza, IMC, tabaquismo y diversas comorbilidades, el riesgo de hospitalización, el uso de ventilación mecánica y la mortalidad no mostraron diferencias entre los pacientes con y sin un diagnóstico de hipotiroidismo. Sus resultados tienen una importante repercusión para orientar las recomendaciones e intervenciones de salud a aplicar en los pacientes con hipotiroidismo durante la pandemia de COVID-19.
36. Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. *Endocrine* 2010; 37:440–441.
  37. Bouillet B, Petit JM, Piroth L, *et al.* A case of subacute thyroiditis associated with primary HIV infection. *Am J Med* 2009; 122:e5–e6.
  38. Wei L, Sun S, Xu CH, *et al.* Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol* 2007; 38:95–102.
  39. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
  40. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J* 2021; 68:129–136.
  41. Bennedbaek FN, Gram J, Hegedüs L. The transition of subacute thyroiditis to Graves' disease as evidenced by diagnostic imaging. *Thyroid* 1996; 6:457–459.
  42. Van den Bergh G. Nonthyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014; 24:1456–1465.
  43. Han T, Kang J, Li G, *et al.* Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Ann Transl Med* 2020; 8:1077. doi: 10.21037/atm-20-4281.
  44. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44:1085–1090.
  45. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid* 2021; 31:8–11.
- Este es el primer estudio en el que se evalúan las pruebas de la función tiroidea en pacientes hospitalizados por una infección por el SARS-CoV-2. En este estudio retrospectivo se compararon los niveles séricos de función tiroidea de 50 pacientes hospitalizados por infección por el SARS-CoV-2 con los de un grupo de control de individuos sanos, emparejado en cuanto a edad y sexo, y en un grupo de pacientes con neumonía no asociada a la COVID-19. Al ingreso, un 56% (28/50) de los pacientes positivos para el SARS-CoV-2 hospitalizados que no tenían antecedentes previos de enfermedad tiroidea presentaron un valor de TSH inferior al normal (<0,3 mUI/l). En los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 los niveles séricos de TSH y de triyodotironina (T3) total fueron significativamente inferiores a los de los individuos sanos y los de los pacientes con neumonía no asociada a la COVID-19, pero las variables de la función tiroidea se normalizaron durante la recuperación.
46. Lania A, Sandri MT, Cellini M, *et al.* Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183:381–387.
  47. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, *et al.* SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:739–741.
- En este estudio se examinaron las variables de la función tiroidea en 85 pacientes consecutivos con infección por el SARS-CoV-2 que fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Se utilizaron como controles los pacientes tratados en la misma unidad durante el mismo período de tiempo de 2019. Los niveles séricos de TSH fueron significativamente inferiores en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 en comparación con los de los controles, mientras que los niveles de T3 libre y de T4 libre fueron similares, lo cual sugiere una combinación de una tirotoxicosis debida a una tiroiditis atípica, y una enfermedad

no tiroidea en los pacientes con la infección por el SARS-CoV-2. El estudio indica también que las alteraciones observadas en la función tiroidea pueden ser reversibles.

48. Khoo B, Tan T, Clarke SA, *et al.* Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:e803–e811.

Este estudio compara las variables de la función tiroidea de 334 pacientes hospitalizados por una infección por el SARS-CoV-2 y 122 pacientes hospitalizados por una sospecha clínica de COVID-19 pero que presentaron una prueba de SARS-CoV-2 negativa. Al ingreso, la prevalencia de la disfunción tiroidea fue similar en los pacientes con y sin infección por el SARS-CoV-2. Durante la hospitalización, los niveles séricos de TSH y de T4 libre fueron significativamente inferiores en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2, pero volvieron a valores normales durante la recuperación.

49. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, *et al.* Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:e926–e935.

50. Gao W, Guo W, Guo Y, *et al.* Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021; 44:1031–1040.

51. Zou R, Wu C, Zhang S, *et al.* Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. *Front Endocrinol* 2020; 11:566439.

52. Campi I, Bulgarelli I, Dubini A, *et al.* The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Endocrinol* 2021; 184:699–709.

53. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, *et al.* Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones* 2021; 20:219–221.

54. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, *et al.* Is subacute thyroiditis an under-estimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:dga537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537.

55. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13:e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336.

56. Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, *et al.* A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J* 2021; 68:371–374.

57. Harris A, Al Mushref M. Graves' thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection. *AACE Clin Case Rep* 2021; 7:14–16.

58. Jimenez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest* 2021; 44:387–388.

59. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020; 43:1527–1528.

60. Brandt F, Thvilum M, Almind D, *et al.* Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. *Thyroid* 2013; 23:408–413.

61. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, *et al.* Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2301–2309.

62. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, *et al.* Over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with excess mortality: a register-based cohort study. *Thyroid* 2018; 28:566–574.



# Tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos

David S. Cooper

## Objetivo de la revisión

A lo largo de las 1-2 últimas décadas, pacientes y médicos han preferido el empleo de un tratamiento con fármacos antitiroideos como terapia inicial de la enfermedad de Graves, en vez del empleo del yodo radiactivo o la cirugía. Más recientemente se ha popularizado también de manera creciente el concepto del tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos (TLPFAT; >24 meses de tratamiento).

## Resultados recientes

Los datos de estudios de cohorte y de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado sugieren que el TLPFAT es un tratamiento seguro y se asocia a una probabilidad de remisión de la enfermedad de Graves superior a la observada con un tratamiento de corta duración. Además, el TLPFAT puede asociarse a una mejor calidad de vida y mejores resultados clínicos que el tratamiento con yodo radiactivo o cirugía.

## Resumen

El tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos es apropiado en niños y en adultos jóvenes. Este enfoque es una opción razonable en los pacientes que están evolucionando bien con una dosis baja estable de tratamiento con fármacos antitiroideos, y en especial en los que desean evitar un tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía, dados sus riesgos inherentes y la necesidad de una terapia hormonal sustitutiva durante toda la vida.

## Palabras clave

*Graves' disease, hyperthyroidism, methimazole, remission, anti-thyrotropin receptor antibodies*

## INTRODUCCIÓN

La era moderna del tratamiento con fármacos antitiroideos se inició en 1943 con la publicación de la primera experiencia clínica con el empleo de tionamida para la enfermedad de Graves [1], que estableció un nuevo modelo no destructivo para el tratamiento del hipertiroidismo. No mucho después se observó que algunos pacientes tratados con fármacos antitiroideos durante uno o dos años presentaban "remisiones", es decir, se mantenían eutiroideos durante mucho tiempo tras haber suspendido la medicación [2]. Naturalmente, el concepto de remisión espontánea de la enfermedad de Graves había sido señalado por otros autores mucho antes de ello [3], pero la idea de que esto podía producirse con una mayor frecuencia después de un tratamiento con fármacos antitiroideos constituía un concepto muy atractivo. Más tarde, se observó que cuando los pacientes presentaban remisiones, era habitual que se produjeran recaídas de forma más temprana (es decir, en el primero los dos primeros años tras el cese de la medicación) que en períodos posteriores [4]. Hershman *et al.* [4] observaron que de 176 pacientes seguidos durante un mínimo

de 6 años tras la suspensión de los fármacos antitiroideos, un 54% presentaron remisiones que persistieron durante 6–20 años; un 70% de las recaídas se produjeron dentro del primer año después del cese del tratamiento, y las recaídas observadas después de > 6 años de seguimiento fueron inusuales (2,8%). Posteriormente se propuso la idea de que los fármacos antitiroideos podían reiniciarse y utilizarse para tratar a los pacientes con una recaída durante un período de tiempo prolongado, incluso a lo largo de toda la vida, como alternativa al tratamiento con yodo radiactivo o cirugía, ya en la década de 1960 y de 1970 [5,6].

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, 1830 East Monument Street, Suite 333, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

Correspondencia: David S. Cooper, MD, MACP, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, 1830 East Monument Street, Suite 333, Baltimore, MD 21287, Estados Unidos. Correo electrónico: dscooper@jhmi.edu

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2021, 28:510–516

DOI:10.1097/MED.0000000000000656

## ASPECTOS CLAVE

- Se ha puesto de manifiesto que el tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos para la enfermedad de Graves (tratamiento durante > 2 años) se asocia a un aumento de las tasas de remisión en comparación con lo observado con duraciones menores del tratamiento.
- El tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos es relativamente seguro en comparación con el tratamiento de yodo radiactivo y de tiroidectomía.
- Debe informarse a los pacientes acerca de la opción de un tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos frente a la de un tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía si, después de 12–24 meses de tratamiento con fármacos antitiroideos, hay una elevación persistente de los títulos séricos de anticuerpos contra los receptores de tirotropina.
- El tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos es apropiado en una gran parte de los pacientes con enfermedad de Graves, como los niños, adultos jóvenes y adultos mayores de hasta 50 o 60 años de edad que presentan una función tiroidea estable con dosis relativamente bajas de metimazol (es decir, 2,5–10 mg al día).

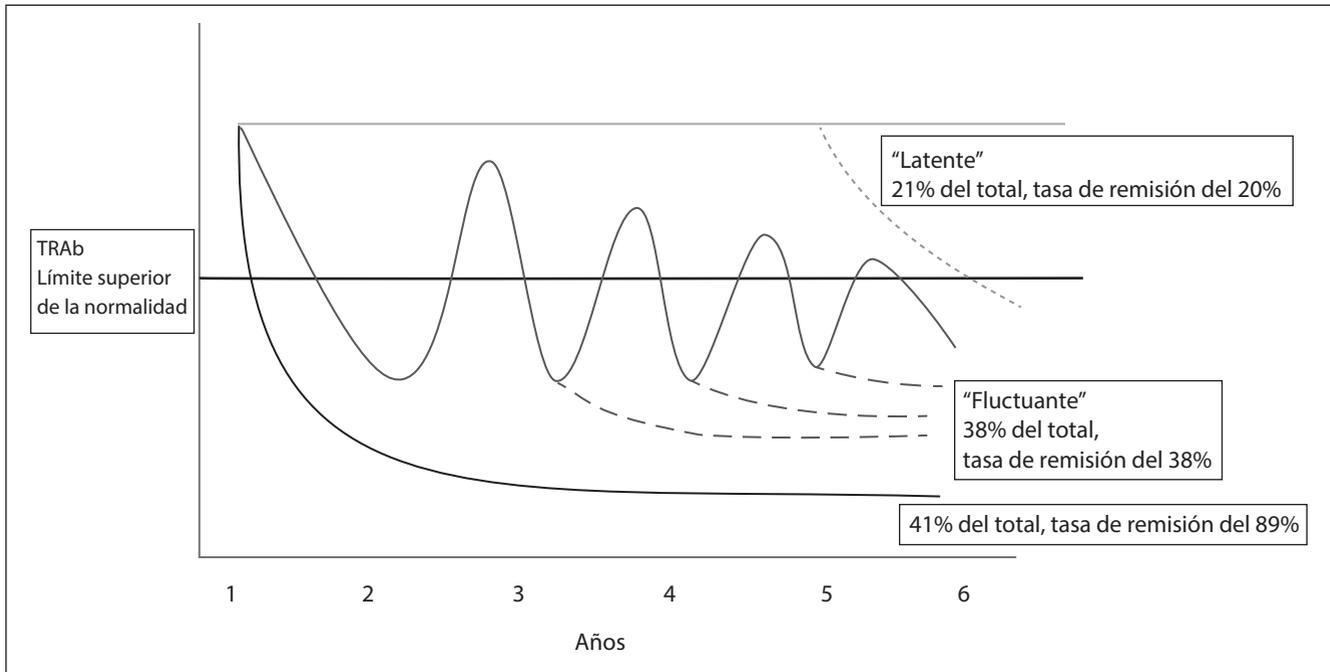
## TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

A pesar de las recomendaciones de algunos expertos en cuanto a que el tratamiento con fármacos antitiroideos podía utilizarse durante períodos de tiempo prolongados [5,6], al llegar a la década de 1980, el tratamiento con yodo radiactivo había pasado a ser la opción terapéutica predominante para el tratamiento del hipertiroidismo en los Estados Unidos [7], aunque no en el resto del mundo [8]. La opinión predominante era que los pacientes con alteraciones bioquímicas más graves, bocios de mayor tamaño o niveles séricos más elevados de anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) no eran candidatos apropiados para un tratamiento primario con fármacos antitiroideos, debido a la percepción existente de una baja probabilidad de remisión. Este concepto se basaba en datos retrospectivos que se utilizaron para predecir la probabilidad de remisión en función de parámetros clínicos y analíticos [9]. Por consiguiente, el tratamiento primario con fármacos antitiroideos se recomendaba habitualmente como tratamiento primario en gran parte de los pacientes en los que se percibía una mayor probabilidad de remisión [10], como los que mostraban tan solo una disfunción tiroidea bioquímica leve, bocios de pequeño tamaño y títulos séricos de TRAb más bajos.

Sin embargo, a partir de comienzos de la década de 2000, se ha producido en los Estados Unidos una inversión de las preferencias para pasar a optar por el tratamiento con fármacos antitiroideos como opción terapéutica primaria [11]. Los datos de solicitudes de reembolso de empresas de seguros muestran que los fármacos antitiroideos constituyen actualmente el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves [11], y muchos pacientes prefieren continuar con el tratamiento farmacológico durante períodos de tiempo prolongados, en vez de que se les aplique un tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía [12]. Las razones de este drástico cambio son múltiples e incluyen la insatisfacción de los pacientes con el tratamiento del hipotiroidismo permanente [13,14], la exposición a la radiación, la controversia respecto al potencial de cánceres posteriores [15] y la perspectiva de un empeoramiento o de la aparición de una oftalmopatía tiroidea tras el empleo del yodo radiactivo [16]. La cirugía continúa siendo un tratamiento primario muy poco popular, debido probablemente a su carácter invasivo y a la posibilidad de complicaciones relativamente importantes [11].

A pesar de estos cambios en las preferencias de los pacientes respecto al tratamiento, grupos profesionales como la *American Thyroid Association* [10] y la *European Thyroid Association* [17] han recomendado que el tratamiento primario con fármacos antitiroideos se utilice durante un período de 12–18 meses, basándose en los resultados de los ensayos controlados y aleatorizados llevados a cabo en la década de 1990, que mostraron que las tasas de remisión no se veían influidas por la duración del tratamiento con fármacos antitiroideos primario, siempre que el tratamiento inicial se mantuviera durante más de 6 meses [18–21]. Si, después de este tiempo, los títulos séricos de TRAb continúan siendo altos, las recomendaciones establecen que “debe considerarse la posible conveniencia” de un tratamiento definitivo con yodo radiactivo o con cirugía [10,17]. Sin embargo, “puede considerarse la posible conveniencia de continuar con un tratamiento de metimazol a dosis bajas durante más de 12-18 meses en los pacientes que no están en remisión y prefieren este enfoque terapéutico” [10].

Uno de los supuestos que subyacen en el período de tratamiento de 12–18 meses con los fármacos antitiroideos, y la suspensión del tratamiento si los niveles séricos de TRAb se negativizan, es que la mayor parte de los pacientes presentarán remisiones a largo plazo. Sin embargo, la probabilidad de recaída tras este período de tratamiento relativamente breve es considerable. Por ejemplo, Carella *et al.* [22] observaron que aproximadamente un 20% de los pacientes con unos niveles séricos de TRAb normales



**FIGURA 1.** Adaptada de los datos de [24] y de [51]. Grupo A: Un 41% de los pacientes presentaron una normalización de los TRAb temprana y de larga duración, y una tasa de remisión del 89%. Grupo B: Un 38% tuvieron un curso fluctuante, con normalización de los niveles de TRAb seguida de un nuevo aumento, que condujo a una recaída, con una tasa global de remisión del 37%. Grupo C: Un 21% presentaron un curso latente (*smoldering*) con niveles de TRAb persistentes, pero en algunos casos (20%) hubo remisiones después de > 5 años de tratamiento con metimazol. TRAb, anticuerpos contra los receptores de tirotrópica.

presentaron recaídas a lo largo de una mediana de seguimiento de 15 meses, y que hubo una recaída en un paciente hasta 10 años después. Laurberg *et al.* [23] describieron también que aproximadamente un 30% de los pacientes con niveles séricos de TRAb negativos después de 18 meses de tratamiento con fármacos antitiroideos presentaron una recaída a lo largo de un período de seguimiento de 5 años, y que en algunos pacientes hubo una recaída hasta cinco años después de la retirada de la medicación. Muy recientemente, Bandai *et al.* [24] han descrito una cohorte de 497 pacientes con enfermedad de Graves y títulos séricos de TRAb positivos tratados con fármacos antitiroideos (figura 1). Tras el inicio del tratamiento, los niveles séricos de TRAb se normalizaron en > 75% de los pacientes. Los títulos séricos de TRAb se normalizaron después de 2 años de tratamiento en 274 pacientes (49,9%), y después de 2–5 años en otros 107 pacientes más, alcanzando un total de 433 pacientes (79%), con un intervalo de tiempo medio transcurrido hasta la normalización de los TRAb de 1,5 años ( $\pm 2$  DE, 0,3–8,1 años). Tras la retirada del tratamiento con fármacos antitiroideos después de un período arbitrario de 12–18 meses, el 52% de estos pacientes mostraron una resolución permanente de la positividad de TRAb, con una tasa de remisión global del 89%. Sin embargo, a pesar de la normalización de los niveles séricos de TRAb, un

48% de los pacientes mostró un patrón “fluctuante” de los títulos de TRAb, con aumentos repetidos seguidos de una disminución tras la reinstauración del tratamiento en los 2–10 años siguientes, y una tasa de remisión significativamente inferior, del 38% [24]. El tercer grupo de pacientes ( $n = 116$ , es decir, aproximadamente un 21% del grupo de estudio) presentó unos niveles séricos de TRAb persistentemente positivos durante >5 años (es decir, un “curso *smoldering*” [latente]), pero incluso en ese grupo, alrededor de un 20% de los pacientes mostraron una reducción gradual de los niveles de TRAb a lo largo del tiempo y alcanzaron una remisión después de > 5 años de tratamiento.

## TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

La tendencia a utilizar fármacos antitiroideos como tratamiento primario de la enfermedad de Graves ha dado lugar a un renovado interés por el tratamiento prolongado con fármacos antitiroideos, con independencia de la probabilidad percibida de remisión, y este enfoque había sido promovido ya hace varias décadas, como se ha señalado antes [4–6]. En términos generales, se considera que el tratamiento farmacológico a largo plazo (TLPFAT) es el que se mantiene durante más de 24 meses [25]. El interés

en volver a examinar la utilidad del tratamiento TLPFAT, a pesar de los datos de ensayos aleatorizados previos que mostraron que la duración del tratamiento no influía en las tasas de recaída [18–21], se basa en los datos más recientes aparecidos de estudios de cohortes publicados en la última década que muestran que un tratamiento con fármacos antitiroideos a más largo plazo (hasta 8 años) produjo unas tasas de remisión más altas que las obtenidas con un tratamiento de duración inferior [26–28]. Por ejemplo, Liu *et al.* [28] estudiaron a 128 pacientes con una reaparición del hipertiroidismo después de 12 meses de tratamiento con metimazol. Se reinstauró un tratamiento con metimazol, y cuando la dosis del fármaco se redujo a 2,5 mg se incluyó a los pacientes en una aleatorización a un tratamiento de metimazol de corta duración (mediana, 15 meses, [rango de duración de 5–51 meses]) o a un tratamiento a más largo plazo (mediana, 20 meses [rango de duración 9–93 meses]). Los pacientes fueron objeto de un seguimiento durante 48 meses tras la retirada de la medicación, con unas tasas de remisión del 67% en el grupo de metimazol “a corto plazo” frente al 85% de remisiones en el grupo de tratamiento a más largo plazo [ $p = 0,02$ ]. En un estudio retrospectivo de 135 pacientes tratados con fármacos antitiroideos, 82 (61%) se mantuvieron en remisión tras la retirada de la medicación, después de una mediana de 39 meses de tratamiento [29]. Se observó una asociación entre la probabilidad de remisión y la ausencia de oftalmopatía, la presencia de una disfunción bioquímica más leve en la situación inicial, el sexo femenino, la ausencia de tabaquismo y la duración del tratamiento con tionamida de  $> 24$  meses. En un análisis multivariante, el tratamiento farmacológico durante  $> 24$  meses fue el único factor predictivo independiente asociado a la duración de la remisión. Un metanálisis de Azizi *et al.* [30] de seis estudios del tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos (duración del tratamiento de 41–98 meses en seis estudios) puso de manifiesto la existencia de una relación positiva entre la probabilidad de remisión y la duración del tratamiento, de tal manera que la posibilidad de remisión calculada fue un 16% superior por cada año de medicación antitiroidea.

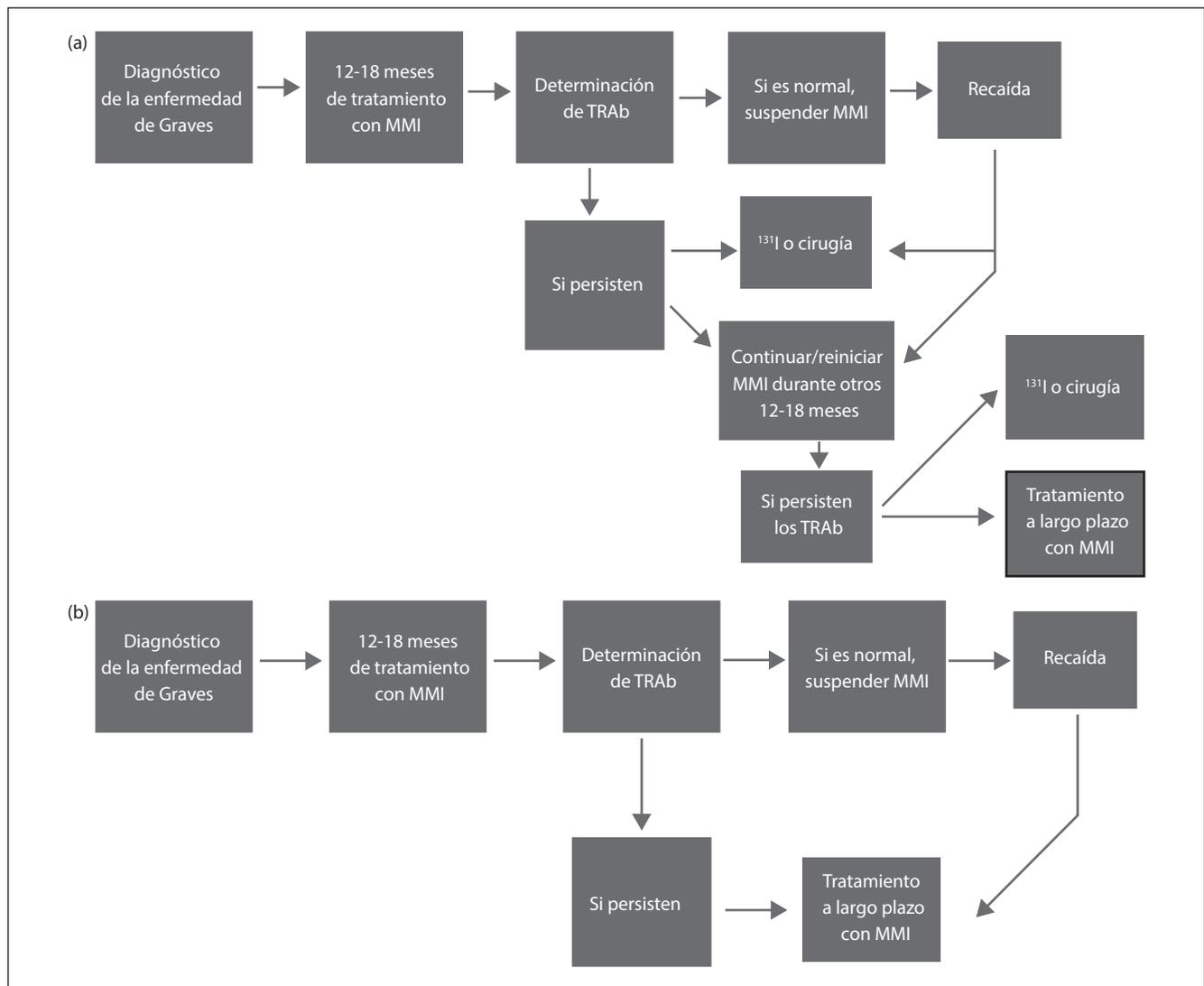
Muy recientemente, Azizi *et al.* [31] llevaron a cabo un ensayo aleatorizado en el que se comparó un tratamiento convencional con fármacos antitiroideos con otro de mayor duración. Estos investigadores trataron a 258 pacientes con enfermedad de Graves con metimazol durante 18–24 meses. A continuación les asignaron aleatoriamente a un grupo de retirada del metimazol o a un grupo de continuación del tratamiento con este fármaco durante otros 36–102 meses (duración total del tratamiento de

60–120 meses). Tras ello se suspendió el metimazol y se realizó un seguimiento de los pacientes durante 48 meses. Se observaron unas tasas de recaída del 53% en el grupo de tratamiento con metimazol “a corto plazo” en comparación con el 15% en los pacientes que recibieron un tratamiento “a largo plazo” ( $p < 0,001$ ). Aproximadamente un 8% de los pacientes del grupo de tratamiento “a largo plazo” presentaron un hipertiroidismo subclínico transitorio para el que no se administró tratamiento, ya que todos ellos tenían  $< 65$  años de edad. Hubo una minoría de pacientes ( $< 10\%$ ) que presentaron en última instancia un hipotiroidismo permanente en el seguimiento a largo plazo. En un estudio de cohorte posterior publicado por Azizi *et al.* [32] se presentaron los resultados obtenidos en un grupo de 59 pacientes con enfermedad de Graves tratados con metimazol durante 14 años. Un total de 32 pacientes optaron entonces por suspender el tratamiento de metimazol y 27 prefirieron mantenerlo de forma indefinida. Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento durante una media de seis años más. En los 32 pacientes en los que se suspendió el metimazol, se produjeron recaídas en 6 casos (19%), mientras que la totalidad de los 27 pacientes que continuaron con el metimazol durante un período total de hasta 24 años se mantuvieron eutiroideos y con unos títulos séricos de TRAb negativos. La dosis media de metimazol para mantener una función tiroidea normal se redujo gradualmente a lo largo del tiempo y fue de aproximadamente 2,5 mg/día después de 24 años de tratamiento. No se produjeron reacciones adversas al metimazol a lo largo de 24 años de tratamiento en ninguno de los pacientes.

La seguridad del TLPFAT se ha descrito también en una revisión bibliográfica realizada por Azizi *et al.* [33], que confirma que los acontecimientos adversos graves como los de agranulocitosis y hepatotoxicidad se producen casi inevitablemente en los primeros 3–6 meses de tratamiento [34], y es raro que aparezcan después de 12–18 meses, que es cuando empieza de hecho el tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos. En esta revisión de 12 artículos con un total de 1.660 pacientes pediátricos y adultos tratados con medicación antitiroidea durante una media de 5,8 años, hubo tan solo cinco reacciones adversas aparecidas después de 1 año de tratamiento [33], que incluyeron la de un paciente con una vasculitis después de 6 años de tratamiento con propiltiouracilo [27]; y, en dos cohortes de niños tratados con metimazol [35,36], se registró una erupción después de cinco años de tratamiento en un paciente, una neutropenia después de 3, 9 y 11,5 años de tratamiento en tres pacientes [35,36], y artralgias después de 7 años en un paciente [36].

Una posible ventaja importante del TLPFAT, en comparación con el tratamiento destructivo con yodo radiactivo o cirugía, es el hecho de que los pacientes no requieren un tratamiento sustitutivo de hormona tiroidea de por vida para tratar el hipotiroidismo posablato. Como se ha señalado antes, se ha observado que el hipotiroidismo tratado en algunos estudios se asocia a un grado significativo de síntomas persistentes indicativos de hipotiroidismo, así como a una insatisfacción de los pacientes [13,14]. Sin embargo, ha resultado difícil demostrar la existencia de diferencias de calidad de vida [CdV] y de otros parámetros estandarizados de bienestar de los pacientes. Por ejemplo, en un estudio de seguimiento de 14–20 años de pacientes con enfermedad de Graves que habían participado anteriormente en un ensayo prospectivo en el que se les

asignó aleatoriamente el tratamiento con fármacos antitiroideos, yodo radioactivo o cirugía, se observó que los parámetros generales de CdV (con el empleo del *Short Form Health Status Survey* de 36 ítems del *Medical Outcome Study* [SF-36]) fueron similares a los de la población general de Suecia. Sin embargo, las puntuaciones de CdV fueron significativamente inferiores en el dominio de salud mental de “vitalidad” en el conjunto de los pacientes con enfermedad de Graves, en comparación con lo observado antes del tratamiento [37]. De igual modo, en otro estudio escandinavo de seguimiento a largo plazo [38] en una cohorte de 1.176 pacientes con enfermedad de Graves tratados con las tres modalidades terapéuticas 6–10 años antes, se observó una puntuación peor en un cuestionario específico para trastornos tiroideos, el *Thyroid-related Patient*



**FIGURA 2.** Algoritmos para el tratamiento de la enfermedad de Graves. (a) Estrategia de tratamiento recomendada por las actuales guías de práctica clínica [10,17]. (b) Aplicación del tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos.

*Reported Outcome Questionnaire* (ThyPRO) en el conjunto de los pacientes en comparación con la población general. Sin embargo, los pacientes que habían sido tratados con yodo radiactivo presentaron unas puntuaciones de CdV general y relacionada con el tiroides peores, que persistieron tras introducir un ajuste para la edad, en comparación con los pacientes que habían sido tratados con fármacos antitiroideos o con cirugía [38].

En un estudio aleatorizado de Azizi *et al.* [39], los pacientes con una recaída del hipertiroidismo tras una tanda de tratamiento con fármacos antitiroideos fueron asignados a un tratamiento con yodo radiactivo (N = 51) o con metimazol a dosis bajas (N = 34). Después de un período de seguimiento de aproximadamente 10 años, los pacientes tratados con yodo radiactivo mostraron con más frecuencia unos niveles tanto altos como bajos de tirotrópina (TSH) en suero (riesgo relativo [RR] = 2,2 [intervalo de confianza (IC) del 95% 1,53–3,09,  $p < 0,01$ ]), así como una mayor frecuencia de dislipidemia. No fue de extrañar que los pacientes tratados con yodo radiactivo presentaran bocio con menos frecuencia [39]. Las puntuaciones de CdV correspondientes al SF-36 fueron similares en los dos grupos. Más recientemente, Villagelin *et al.* [40] llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 238 pacientes tratados con metimazol durante 12–18 meses que habían sufrido una recaída. Hubo 124 pacientes que optaron por el tratamiento con yodo radiactivo, mientras que 114 pacientes reanudaron el tratamiento crónico con metimazol. Tras un período medio de seguimiento de > 5 años, hubo más pacientes tratados con yodo radiactivo que presentaron niveles séricos elevados de TSH, indicativos de una terapia sustitutiva de hormona tiroidea y/o una vigilancia de la enfermedad insuficientes. Además, los pacientes que habían recibido tratamiento con yodo radiactivo presentaron un aumento de peso significativamente mayor y mostraron también una mayor probabilidad de sufrir un empeoramiento de la oftalmopatía tiroidea [40]. Sin embargo, de manera similar a lo indicado por el estudio de Azizi *et al.* [39], no hubo diferencias en las puntuaciones de CdV entre los dos grupos de pacientes.

### **POSIBLES MECANISMOS POR LOS QUE LOS FÁRMACOS ANTITIROIDEOS MEJORAN LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA**

Si el tratamiento con fármacos antitiroideos está relacionado con las tasas de remisión, ¿qué mecanismos podrían explicarlo? Algunos autores han sugerido que el hipertiroidismo no tratado perpetúa una disregulación del sistema inmunitario, y que

el restablecimiento de una función tiroidea normal permite entonces la recuperación tras una agresión autoinmunitaria aberrante [41,42]. Una segunda posibilidad es que los fármacos antitiroideos tengan efectos directos sobre el sistema inmunitario y causen una disminución de la diátesis autoinmunitaria. Parece claro que las disminuciones observadas de las concentraciones séricas de TRAb y los aumentos de los linfocitos T supresores con el tratamiento con fármacos antitiroideos [43] podrían deberse a efectos directos, indirectos, o de ambos tipos. Sin embargo, existen estudios *in vivo* e *in vitro* que sugieren que los fármacos antitiroideos tionamídicos pueden tener efectos directos sobre el sistema inmunitario, como la inhibición de la producción de anticuerpos antitiroideos por los linfocitos [44], y efectos sobre la expresión del antígeno DR leucocitario humano en los tirocitos, que deteriora su capacidad de actuar como células de presentación de antígenos [45,46]. Por el momento no se ha resuelto la cuestión de si predominan los efectos directos o indirectos sobre el sistema inmunitario en la consecución final de la remisión en los pacientes con enfermedad de Graves.

### **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES PARA UN TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON FÁRMACOS ANTITIROIDEOS**

Si se va a iniciar una estrategia de TLPFAT, ¿en qué pacientes hay una mayor probabilidad de obtener un beneficio con ella? En mi opinión, los pacientes que están siendo tratados con dosis estables de un fármaco antitiroideo y tienen antecedentes de recaídas serían candidatos excelentes. Los niños y los adultos jóvenes a los que les preocupan los posibles efectos a largo plazo del yodo radiactivo y/o desean evitar una intervención quirúrgica serían también apropiados. De hecho, la ETA recomienda un período de tratamiento inicial de 36 meses en los niños con enfermedad de Graves [17]. Los pacientes con una oftalmopatía tiroidea a los que les preocupa el empeoramiento del trastorno después de un tratamiento con yodo radiactivo serían también candidatos adecuados. Por último, en todo paciente con enfermedad de Graves que desee evitar un tratamiento ablativo y que esté evolucionando bien con una dosis estable de metimazol debe contemplarse la posibilidad de ese tratamiento. En cambio, cabría argumentar que en las personas de mayor edad con enfermedad de Graves (por ejemplo, los de más de 60 o 65 años) se podrían obtener mejores resultados si se les tratara de manera definitiva con yodo radiactivo, o con menor frecuencia con cirugía, dada la preocupación generada por los posibles efectos adversos cardiovasculares [47,48] y óseos [49] de un hipertiroidismo persistente o recurrente en la población de mayor edad.

## APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

Un tratamiento con fármacos antitiroideos tienen un algoritmo de aplicación diferente del que se ha utilizado tradicionalmente para tratar la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos (figura 2a). Como se ha señalado antes, la estrategia actual consiste en tratar a los pacientes durante 12–18 meses con fármacos antitiroideos, y, si los niveles séricos de TRAb no quedan por debajo de un valor de corte específico, considerar seriamente en esos pacientes la posibilidad de un tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía [10,17]. Aunque el mantenimiento del tratamiento con fármacos antitiroideos durante otros 12–18 meses es también una opción en los pacientes que desean evitar un tratamiento ablativo, esta estrategia parece ser más preferida por los expertos europeos [17] que por los estadounidenses [10]. Pero, si los niveles séricos de TRAb se mantienen elevados de manera persistente tras otros 12 meses de tratamiento, se recomienda un tratamiento definitivo [17]. En cambio, el concepto de TLPFAT plantea mantener a los pacientes en tratamiento con medicación hasta que se normalizan los niveles séricos de TRAb, o de manera indefinida si persisten (figura 2b). En los pacientes en los que los niveles séricos de TRAb se normalizan pero luego aparece una recaída, el tratamiento farmacológico se reinstauraría entonces por un período de tiempo indefinido. Debe recordarse que puede producirse una agranulocitosis en pacientes que han tenido una exposición previa sin incidentes a un fármaco cuando se reanuda la administración de ese fármaco, habitualmente cuando el intervalo entre las tandas de tratamiento ha sido > 6 meses [50]. Los datos de Azizi *et al.* [31] sugieren claramente que un período de tratamiento de 5–10 años conduce a remisiones en > 80% de los pacientes que son objeto de un seguimiento durante 48 meses. Parece razonable una pauta de seguimiento mediante pruebas séricas de la función tiroidea cada 4–6 meses, visitas de seguimiento anuales y determinación de los títulos séricos de TRAb, pero no hay un método estandarizado para la vigilancia de los pacientes tratados con TLPFAT. Algunos autores han sugerido que el TLPFAT para la enfermedad de Graves es similar al empleado para tratar otras enfermedades crónicas con medicamentos seguros y eficaces [32], como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos debe contemplarse como opción terapéutica

viable en los pacientes con enfermedad de Graves en los que el hipertiroidismo está bien controlado con una dosis estable de medicación y que prefieren esta forma de tratamiento al de yodo radiactivo o cirugía. Es esencial una vigilancia continuada de la función tiroidea, como lo es también recibir información continuada del paciente acerca del tratamiento médico mantenido. En las mujeres en edad fértil que desean quedarse embarazadas, es preciso reconsiderar la posible conveniencia de un tratamiento continuado con metimazol, así como posibles estrategias alternativas, como suspender el tratamiento con metimazol si el título sérico de TRAb es negativo o, si los TRAb continúan siendo positivos, el cambio a propiltiouracilo (PTU), o la aceptación del tratamiento con yodo radiactivo o cirugía. Lo ideal es que el TLPFAT fuera comparado con el tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía en un ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado amplio, con un número de pacientes suficiente y un seguimiento prolongado, que incluyera datos sobre las diferencias de coste-efectividad y de parámetros de CdV.

## Agradecimientos

*Ninguno.*

## Apoyo económico y patrocinio

*Ninguno.*

## Conflictos de intereses

*No hay conflictos de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. *JAMA* 1943; 122:78–81.
2. Solomon DH, Beck JC, Vanderlaan WP. Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. *JAMA* 1953; 152:201–205.
3. Hutchinson J. Diseases of the nervous system. IV. On recovery from Graves' disease. *Arch Surg* 1889; 1:167–168.
4. Hershman JM, Givens JR, Cassidy CE, Astwood EB. Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26:803–807.
5. Howard JE. Treatment of thyrotoxicosis. *JAMA* 1967; 202:706–709.
6. Slingerland DW, Burrows BA. Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. *JAMA* 1979; 242:2408–2410.
7. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1518–1524.
8. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, *et al.* Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1:129–135.
9. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, *et al.* Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1381–1389.
10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343–1421.

11. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, *et al.* Antithyroid drugs—the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid* 2016; 26:1144–1145.
  12. Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, *et al.* Patterns of use, efficacy, and safety of treatment options for patients with Graves' disease: a nationwide population-based study. *Thyroid* 2020; 30:357–364.
- Estudio que pone de manifiesto que los fármacos antitiroideos constituyen la elección más frecuente para el tratamiento inicial, pero tienen una tasa elevada de falta de obtención de la remisión, que conduce en última instancia al empleo de yodo radiactivo o cirugía en la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, alrededor del 25% de los pacientes prefirieron un tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos.
13. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, *et al.* Psychological well being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:577–585.
  14. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, *et al.* An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid* 2018; 28:707–721.
  15. Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, Berrington de Gonzalez A. Association of radioactive iodine, antithyroid drug, and surgical treatments with solid cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e209660. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9660.
- Estudio de seguimiento de una cohorte amplia de pacientes tratados por una enfermedad de Graves entre las décadas de 1940 y de 1960 en el que no se observaron diferencias en la mortalidad por tumores sólidos malignos en los pacientes tratados con yodo radiactivo en comparación con los tratados con fármacos antitiroideos y/o cirugía.
16. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, *et al.* Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3700–3707.
  17. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, *et al.* 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7:167–186.
  18. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, *et al.* Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:675–679.
  19. Garcia-Mayor RV, Paramo C, Luna Cano R, *et al.* Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest* 1992; 15:815–820.
  20. Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, *et al.* Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *Q J Med* 1994; 87:337–341.
  21. Maugendre D, Gatel A, Campion L, *et al.* Antithyroid drugs and Graves' disease—prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:127–132.
  22. Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, *et al.* Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid* 2006; 16:295–302.
  23. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, *et al.* TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:69–75.
  24. Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, *et al.* The long-term follow-up of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism. *Endocr J* 2019; 66:535–545.
  25. El Kawkgi OM, Ross DS, Stan MN. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 95:3–12.
  26. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, *et al.* Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:866–872.
  27. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bulow Pedersen I. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011; 21:951–956.
  28. Liu X, Qiang W, Liu X, *et al.* A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:321–326.
  29. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, *et al.* Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. *Endocrine* 2013; 44:448–453.
  30. Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2017; 27:1223–1231.
  31. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, *et al.* Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. *Thyroid* 2019; 29:1192–1200.
  32. Azizi F, Abdi H, Amouzegar A. Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocr Disord* 2021; 21:16.
  33. Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest* 2019; 42:1273–1283.
  34. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:905–917.
  35. Yasuda K, Miyoshi Y, Tachibana M, *et al.* Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26:1–7.
  36. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, *et al.* Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:110–119.
  37. Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, *et al.* Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005; 15:1279–1286.
  38. Topping O, Watt T, Sjolín G, *et al.* Impaired quality of life after radioiodine therapy compared to antithyroid drugs or surgical treatment for Graves' hyperthyroidism: a long-term follow-up with the thyroid-related patient-reported outcome questionnaire and 36-item short form health status survey. *Thyroid* 2019; 29:322–331.
  39. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, *et al.* Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:695–701.
  40. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, *et al.* Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid* 2015; 25:1282–1290.
  41. Wenzel KW, Lente JR. Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:62–69.
  42. Laurberg P. Remission of Graves' disease during antithyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006; 155:783–786.
  43. Totterman TH, Karlsson FA, Bengtsson M, Mendel-Hartvig I. Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1987; 316:15–22.
  44. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, *et al.* Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med* 1980; 303:302–307.
  45. Saji M, Moriarty J, Ban T, *et al.* Major histocompatibility complex class I gene expression in rat thyroid cells is regulated by hormones, methimazole, and iodide as well as interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:871–878.
  46. Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, da Silva Trevisan MA, *et al.* Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease. *Thyroid* 2001; 11:575–580.
  47. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *Jama* 2005; 294:71–80.
  48. Lillevang-Johansen M, Abrahamson B, Jørgensen HL, *et al.* Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2301–2309.
  49. Abrahamson B, Jørgensen HL, Laulund AS, *et al.* Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures—the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2040–2050.
  50. Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K, *et al.* Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment. *Thyroid* 2014; 24:796–801.
  51. Wiersinga WM. Graves' disease: can it be cured? *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34:29–38.



# Cuestionario de acreditación

Acreditación solicitada a la Comisión de formación continuada para las profesiones sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Para realizar la evaluación del curso debe acceder a la página [www.cursocurrentopinionendocrinology.com](http://www.cursocurrentopinionendocrinology.com)

Recuerde que para obtener la acreditación deberá contestar correctamente a un 80% de las preguntas.

---

## 1. Los acontecimientos adversos de tipo inmunitario (AAi) asociados al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI):

---

- A. Afectan exclusivamente a los tejidos endocrinos.
- B. La disfunción tiroidea es el AAi endocrino más frecuente.
- C. Se asocian con peor supervivencia.
- D. Los AAi endocrinos se asocian a mejor supervivencia y los cutáneos a peor supervivencia.

---

## 2. Sobre los acontecimientos adversos de tipo inmunitario (AAi), indique la respuesta falsa:

---

- A. La disfunción tiroidea se asocia de forma intensa con una mejora de la supervivencia.
- B. La disfunción hipofisaria se asocia con escaso beneficio de supervivencia, debido en parte a su rareza y su morbilidad.
- C. La disfunción hipofisaria se asocia de forma intensa con una mejora de la supervivencia.
- D. La tiroiditis puede ser un modelo para desarrollar nuevas inmunoterapias para el cáncer de tiroides avanzado.

---

## 3. En relación con la hipofisitis como acontecimiento adverso de tipo inmunitario (AAi) asociado al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), indique la falsa:

---

- A. Se considera un AAi frecuente.
- B. Está infravalorada cuando el diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas.
- C. Es menos frecuente con inhibidores de la PD-1 que con los inhibidores del CTLA-4.
- D. Se ha descrito mayor frecuencia en mujeres jóvenes.

---

## 4. Sobre la forma de presentación clínica y diagnóstico de la hipofisitis:

---

- A. La clínica no suele estar relacionada con el grado de agrandamiento de la hipófisis.
- B. Los signos de agrandamiento de la hipófisis en la resonancia magnética (RM) suelen aparecer más tarde que el déficit hormonal.
- C. La presencia de una hipófisis de aspecto normal en la RM no descarta la hipofisitis.
- D. La prueba de estimulación con 250 µg de ACTH es esencial para el diagnóstico de una insuficiencia suprarrenal.

---

## 5. Sobre el tratamiento de la hipofisitis asociado al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI):

---

- A. Los glucocorticoides a dosis altas deben administrarse en todos los pacientes de forma precoz.
- B. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se inicia con hidrocortisona 30 mg y luego se reduce hasta 15-20 mg/día.
- C. La levotiroxina a dosis de 0,8-1,6 µg/kg/día debe iniciarse antes o al mismo tiempo que los glucocorticoides.
- D. Los ICI no deben suspenderse en el abordaje del efecto ocupante de espacio o la crisis suprarrenal.

---

## 6. Sobre la relación entre la disfunción tiroidea y la infección por el SARS-CoV-2, indique la falsa:

---

- A. La preexistencia de disfunción tiroidea no condiciona mayor riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2.
- B. El tratamiento para la disfunción tiroidea empeora los resultados de la infección por el SARS-CoV-2.
- C. La disfunción tiroidea preexistente no influye en el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2.
- D. No se ha confirmado que el tipo de disfunción y el grado de control influyen el riesgo de infección y el pronóstico de la infección por el SARS-CoV-2.

---

**7. En relación con la disfunción tiroidea en los pacientes hospitalizados a causa de la infección por el SARS-CoV-2 es cierto que:**

---

- A. Los pacientes con infección presentan valores de TSH inferiores a los de los individuos control.
- B. Los niveles de T3 y T4 son claramente inferiores en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2.
- C. La causa de las alteraciones tiroideas es el SARS-CoV-2.
- D. Las alteraciones se justifican por la gravedad de la infección y los tratamientos recibidos.

---

**8. En los pacientes hospitalizados a causa de una infección por el SARS-CoV-2 indique la falsa:**

---

- A. Se ha descrito la aparición de tirotoxicosis y un SENT.
- B. Se ha descrito la aparición de tiroiditis subaguda.
- C. Se ha descrito la aparición de enfermedad tiroidea autoinmune.
- D. La propensión a presentar disfunciones tiroideas y/o autoinmunidad tiroidea es específica del SARS-CoV-2.

---

**9. Con respecto al tratamiento durante 12-18 meses con fármacos antitiroideos en la enfermedad de Graves indique la falsa:**

---

- A. La recidiva en los pacientes con niveles séricos de TRAb negativizados es < 10%.
- B. En torno al 30% de los pacientes con niveles séricos de TRAb negativos presentan una recaída a los 5 años.
- C. Aproximadamente un 21% de los pacientes presentan TRAb persistentemente positivos durante > 5 años.
- D. Los fármacos antitiroideos constituyen actualmente el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves.

---

**10. El tratamiento farmacológico a largo plazo con fármacos antitiroideos:**

---

- A. Se considera a largo plazo cuando se mantiene durante más de 18 meses.
- B. Existe una relación positiva entre la probabilidad de remisión y la duración del tratamiento.
- C. Los niños y los adultos jóvenes no se consideran candidatos adecuados.
- D. Es más apropiado en los pacientes > 65 años con enfermedad de Graves.





Por cortesía de:

