

AMIODARONA Y TIROIDES

Dr. Gabriel Isaac

El uso de amiodarona como antiarrítmico ha generado una larga lista de efectos secundarios y complicaciones, entre ellas: depósitos corneales, fotosensibilidad, hiperpigmentación cutánea, toxicidad hepática y pulmonar, neuropatía periférica y la más frecuente de todas, la inducción de tiroideopatías, cuya frecuencia y tipo está relacionada a diversos factores, entre ellos la ingesta de iodo a nivel poblacional¹.

Previo al desarrollo de la patología tiroidea asociada al uso de amiodarona es conveniente hacer un repaso de breves aspectos fisiológicos que permitan comprender mejor las alteraciones que este fármaco genera.

METABOLISMO DEL IODO

La dieta aporta aproximadamente 300 mcg/ día, lo que sumado a los 100 mcg provenientes de la deiodinación periférica y tiroidea, constituyen el llamado *pool* extratiroideo de iodo (400mcg). De este *pool*, 100 mcg (25%) ingresan por día a la tiroides, y el resto se elimina por riñón, por lo que la medición de la ioduria da una idea aproximada de la ingesta de iodo. Este concepto además permite comprender que la captación por la tiroides, ante una carga normal de iodo, sea aproximadamente del 25% a las 24 horas.

El iodo inorgánico de la dieta es incorporado a la tiroides en forma activa por la bomba sodio yodo (NIS), y luego organificado en un *pool* intratiroideo de iodo de 8000 mcg como tiroglobulina iodada².

El principal mecanismo del metabolismo de las hormonas tiroideas es la deiodinación, producida en distintos tejidos y por distintas enzimas:

- Deiodonasa tipo I: actúa en hígado, riñón, músculo y tiroides, es inhibida por propiltiouracilo, amiodarona y ácido iopanóico. Su principal función es producir la T_3 circulante.

- Deiodinasa tipo II: actúa en hipófisis, sistema nervioso, grasa parda y placenta. Inhibida por ácido iopanóico, no por propiltiouracilo. Provee T_3 como hormona más activa a los tejidos, por lo que aumenta su actividad en el hipotiroidismo y disminuye en el hipertiroidismo.

- Deiodinasa tipo III: presente en placenta, piel, hígado y sistema nervioso. Su rol principal es la inactivación de las hormonas tiroideas.

CAMBIOS TIROIDEOS INDUCIDOS POR IODO

Ante una cantidad suprafisiológica de iodo, la glándula tiroides manifiesta distintos mecanismos de adap-

tación o autoregulación tiroidea^{3,4}, entre los que se destacan:

- Disminución del transporte activo de iodo por el NIS.

- Disminución de la oxidación y organificación del iodo por bloqueo de la acción de la tiroperoxidasa (efecto Wolff-Chaikoff).

- Bloqueo rápido de la liberación de T_3 y T_4 por inhibición de la actividad lisosomal.

- Bloqueo de la deiodinasa tipo I con disminución de la producción de T_3 a partir de T_4 .

- Disminución de la vasculatura glandular.

Uno de los principales elementos involucrados en la autoregulación son los iodolípidos, lípidos intratiroideos que al iodarse disminuyen la expresión génica (por ejemplo la síntesis de receptores a tirotrófina -TSH- o la generación de agua oxigenada), y luego, al disminuir su carga iodada, permiten la expresión de los mismos⁵.

Cuando la concentración intratiroidea de iodo disminuye como consecuencia de estos mecanismos, se produce la recuperación de la glándula, mecanismo conocido como fenómeno de escape, el cual es rápido en una glándula normal, pero puede estar alterado en una tiroides con patología previa⁶⁻⁸.

CARACTERÍSTICAS DE LA AMIODARONA Y CAMBIOS DE ADAPTACION DE LA TIROIDES

La amiodarona es un derivado benzofuránico con 37% de su peso constituido por iodo, del cual libera 10% aproximadamente por metabolismo hepático; por ello cada dosis de 200 mg recibidos implica 75 mg de iodo que liberan entre 6 y 9 mg por el metabolismo^{9,10}. Obviamente si se compara esta cantidad con las recomendaciones de la OMS (0,15 a 0,3 mg/día) significa una gran sobrecarga de iodo ante cada comprimido ingerido.

La amiodarona es una droga altamente lipofílica que se acumula en tejido adiposo, muscular (cardíaco y esquelético) y tiroides; su vida media se prolonga con el uso sostenido, llegando hasta 100 días¹¹.

El principal metabolito es la desetilamiodarona, que bloquea la unión de T_3 a los receptores nucleares provocando a nivel local un estado de hipotiroidismo, siendo éste uno de los principales mecanismos involucrados en la acción cardiológica¹².

El uso de amiodarona provoca varios cambios en la función tiroidea¹³⁻¹⁵:

- Disminución de los valores de T_3 circulante, entre

un 20 y 30%, por disminución de la actividad de la deiodinasa tipo I.

- Aumento de los valores de T_4 circulante, entre 20 y 40%, por disminución de su clearance. Un 40% de los pacientes tienen valores suprafisiológicos de T_4 en suero.

- Aumento de la T_3 reversa. Los valores alcanzados se han correlacionado con la efectividad y toxicidad de la droga.

- Aumento en los valores de TSH, muchas veces por arriba de lo normal, disminuyendo al rango de normalidad entre 1 y 3 meses.

- Curva de captación a las 24 hs menor a 4%, que no debe interpretarse como un hipofuncionamiento glandular sino en relación a la gran sobrecarga iodada ofrecida; la cantidad de yodo incorporada es normal pero es un porcentaje muy pequeño del yodo ofrecido.

- Aumento del yodo en sangre y orina más de 40 veces su valor normal.

HIPOTIROIDISMO POR AMIODARONA

La frecuencia de presentación es variable en directa relación con la ingesta de yodo poblacional. Las prevalencias reportadas oscilan entre 2 y 32% (la mayoría cercanas al 20%)^{14,16}.

El tiempo de desarrollo también es variable, de 2 a 39 semanas, siendo raro más allá de los 18 meses de uso del fármaco, por lo que la mayor vigilancia sobre su desarrollo debe estar focalizada en los dos primeros años¹⁷.

Como causas predisponentes a su desarrollo figuran la administración previa de yodo radioactivo, cirugías tiroideas y principalmente la presencia de autoinmunidad tiroidea que impide el fenómeno de escape al fenómeno de Wolff-Chaikoff, aumentando la susceptibilidad del efecto inhibitorio del yodo en la síntesis hormonal¹.

Los pacientes hipotiroideos por amiodarona tienen frecuentemente descarga de perclorato positiva, lo que manifiesta una organificación defectuosa del yodo.

No es necesario retirar la amiodarona, pero en el caso de hacerlo, es conveniente reevaluar el diagnóstico de hipotiroidismo algunos meses después, ya que éste puede ser transitorio o permanente una vez suspendida la droga; el 70% de los pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos quedan hipotiroideos y el 90% de los pacientes con anticuerpos negativos recuperan la función glandular¹⁸.

El tratamiento con levotiroxina debe ser gradual, a dosis crecientes cada 4 a 6 semanas, buscando un valor de T_4 normal alta. Es importante no empeñarse en lograr normalizar la TSH, ya que muchos pacientes resultan hipertiroideos por aporte excesivo de hormona tiroidea¹.

HIPERTIROIDISMO POR AMIODARONA

Al igual que el hipotiroidismo, su incidencia es

variable y guarda relación inversa con la ingesta de yodo poblacional, alcanzando cifras de 10% en zonas carentes de yodo. Su incidencia parece ir en aumento^{1,15}.

Su aparición no tiene relación con la dosis acumulada y puede ocurrir en cualquier momento, aunque la mayoría lo desarrolla entre los 4 y los 36 meses¹⁷.

Es importante mencionar que dentro del hipertiroidismo por amiodarona existen distintos tipos que difieren no sólo en su mecanismo de producción sino además en su tratamiento¹⁹.

Hipertiroidismo por amiodarona tipo I

Es producido por un aumento en la síntesis de hormonas tiroideas. Involucra una falla de los mecanismos de autorregulación en zonas autónomas de la tiroides que disparan su acción por el exeso de yodo (a este fenómeno se lo suele llamar Iod-Basedow, aunque este término se aplicó originalmente a los hipertiroidismos inducidos por los suplementos de yodo en la dieta en zonas carenciales) o autoinmunidad.

Se caracteriza por tener aumento de la tiroglobulina, disminución en la interleukina-6²⁰, aumento de la vasculatura por ecografía doppler²¹, y por la presencia de bocio que puede ser o no homogéneo.

Dentro de este tipo de hipertiroidismo hay quienes lo clasifican en subtipo IA, que ocurre en pacientes con bocio nodular previo, o IB en el cual el fenómeno autoinmune es primordial en su producción, donde la actividad glandular es difusa y se asume que la amiodarona pone de manifiesto un fenómeno autoinmune previo. Cursan con anticuerpos antireceptor de TSH positivos²².

Hipertiroidismo por amiodarona tipo II

Es producido por un efecto tóxico directo de la droga sobre las células foliculares, produciendo cambios histológicos similares a los vistos en pulmón e hígado: ruptura de folículos, fibrosis, cambios inflamatorios presentes y sin infiltrado linfocitario²³.

Habitualmente no tienen bocio o es muy pequeño, suele ser indoloro, hay aumento de tiroglobulina, aunque no tanto como en el tipo I, valores elevados de interleukina-6²⁰, autoinmunidad tiroidea ausente y no se evidencia aumento de la vasculatura por eco doppler²¹. La presencia de nódulos en la ecografía no distingue entre ambos tipos, pudiendo estar presente en ambos²².

Muchas veces es difícil el diagnóstico diferencial entre el tipo I y II. Una captación a las 24 horas puede ayudar, ya que un valor normal o alto excluye al tipo II, aunque una captación baja no excluye al tipo I²².

Otra forma de poder ayudar al diagnóstico diferencial entre un hipertiroidismo autónomo (principalmente autoinmune) de uno destructivo, es el índice entre T_3 en $\mu\text{g}/\text{dl}$ y T_4 en $\mu\text{g}/\text{dl}$ (recordar que en el coloide se almacena 80% de T_4 y 20% de T_3 , y además el 80% de la T_3 circulante proviene de la T_4). En los hipertiroidismos

por aumento de la producción hormonal el índice es superior a 20 y menor en los destructivos. Lamentablemente, debido a la interferencia que ejerce la amiodarona sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas, esta relación se ve frecuentemente afectada y un valor menor a 20 no descarta un tipo I, aunque un valor mayor lo sugiere²².

Debido a que el hipertiroidismo se produce por una tiroiditis destructiva, luego de 1 a 3 meses el cuadro se autolimita, dando paso a una fase de hipotiroidismo.

Tratamiento

Si bien el tratamiento de ambos tipos de hipertiroidismo difiere, la imposibilidad de poder diferenciarlos a pesar de los estudios permite realizar un tratamiento combinado^{1,22,24}.

Respecto a si se debe o no suspender la amiodarona, en general es conveniente hacerlo¹⁹, (aunque hay que tener en claro que la larga vida media hará que sus efectos persistan por varios meses). Incluso en pacientes con hipertiroidismo leve y glándula pequeña, puede bastar el retiro de la medicación para la resolución espontánea del cuadro. En el hipertiroidismo tipo II el retiro de la medicación suele ser innecesario, ya que es autolimitada y su recurrencia rara²². De todas formas, un dato a tener en cuenta es que la arritmia que motivó la medicación no siempre responde a otras alternativas terapéuticas, y que ha sido descrito el empeoramiento del hipertiroidismo y del estado cardíaco luego de retirada la amiodarona, lo que posiblemente suceda por el cese del hipotiroidismo celular provocado por la amiodarona en el miocardio¹¹.

El tratamiento convencional para la tipo I esta basado en antitiroideos (danantizol o propiltiouracilo) y beta bloqueantes^{1,22}. Para casos resistentes al tratamiento se propone perclorato, que impide la nueva entrada de yodo y favorece la descarga del yodo no organificado, en dosis de 1 g/ día^{1,25} o litio entre 900 y 1350 mg/día²⁶.

Para aquellos casos en que a pesar del tratamiento no se logra controlar el hipertiroidismo, o en aquellos donde no se puede retirar la amiodarona, se propone la tiroidectomía como el mejor tratamiento^{27,28}.

Habitualmente el yodo radiactivo no forma parte de la terapéutica debido a la poca o nula captación del mismo¹.

El tratamiento de elección para el hipertiroidismo tipo II es la corticoterapia, prednisona 40 mg/día por 7-14 días, más beta bloqueantes^{1,19,22,24}, y si bien recientemente se ha propuesto el uso de agentes de colecistografía oral como el ácido iopanóico, esto no es uniformemente aceptado²⁹.

RECOMENDACIONES

Sería ideal poder realizar una evaluación previa del paciente antes de decidir el uso de amiodarona, pero lamentablemente esto no siempre es posible debido a la urgencia que motiva su uso.

La presencia de antecedentes familiares de tiroideopatías o de bocio debe orientar a la posibilidad de complicaciones, al igual que la presencia de anticuerpos, que es un fuerte predictor de la posibilidad de desarrollar hipotiroidismo²². Un valor de TSH disminuido pretratamiento debe alertar sobre la posibilidad que un hipertiroidismo previo sea el responsable de la arritmia y que ambos cuadros empeoren con el uso de amiodarona. Considero de buena práctica que en aquellos casos en que la urgencia no permita un estudio previo, se tome una muestra de sangre y se guarde para su eventual estudio, debido a que luego de iniciado el tratamiento, se producen cambios hormonales que pueden llevar a realizar un diagnóstico equivocado.

La posibilidad de poder realizar una ecografía previa y que en ella se manifiesten nódulos alerta sobre la posibilidad de hipertiroidismo tipo I²².

Una vez iniciado el tratamiento es aconsejable medir a los tres meses T₃, T₄ y TSH para poder comparar con los estudios basales y posteriores. Luego sólo controlar con TSH, que en el caso de resultar aumentada, permitirá diagnosticar un hipotiroidismo, y en el caso de estar disminuida, deberá completarse con hormonas tiroideas¹. La frecuencia con la cual debe medirse TSH no esta normatizada, pero debe disminuirse conforme transcurran los controles normales (aunque no es aconsejable dejar de controlar al paciente ya que las complicaciones pueden ocurrir independientemente del tiempo de uso, sobre todo para el hipertiroidismo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Harjai KJ, Licata A. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Int Med* 1997;126:63-73
2. Rizzo L, Serra H, Niepomnieszce H. Farmacología tiroidea parte I. *Rev Arg Farmacol Clin* 1997;4:150-70
3. Ingbar SH. Autoregulation of the thyroid. *Mayo Clin Proc* 1972;47:814-23
4. Vagenakis AG, Downs P, Braverman LE. Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J Clin Invest* 1973;52:528-32
5. Pisarev MA, Junenal G. Autoregulación tiroidea: un modelo de regulación hormonal. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1992;29:133-38
6. Wolf J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948 174:555
7. Wolf J, Chaikoff IL. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 1949;45:504
8. Seleno WA, Garcia AM, Bradley EB. An autoregulatory effect of iodide in diverse thyroid disorders. *Ann Intern Med* 1965;62:714-26
9. Figge H, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid function: a review of physiology and clinical manifestation. *J Clin Pharmacol* 1990;30:588-95
10. Kennedy R, Griffith SH. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989;35:1882-87
11. Latini R, Tognoni G. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:136-156
12. Singh B, Vaughan Williams E. The effect of amiodarone, a novel anti anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1970;39:657-67
13. Rao R, Mc Cready V, Spaths G. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:563-8
14. Albert S, Alves S, Rose S. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone treatment. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:175-83

15. Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN. Amiodarone and thyroid function. *Prog Cardiovasc Res* 1989;31:427-37
16. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-32
17. Trip M, Wiersinga W, Plomp T. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11
18. Martino E, Aghini Lombardi T, Mariotti S, Bartalena L. Amiodarone induced hypothyroidism risk factor and follow up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:227-37
19. Bartalena L, Brogioni S, Grasso H. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis a difficult challenge: Result of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2930-3
20. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T. Interleukin 6: a marker of thyroid destructive processes?. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1424-7
21. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazeo S. Color flow doppler sonography rapidly differentiates tipi I and II amiodarone induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997;4:541-5
22. Daniels GH. Amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1-8
23. Chiovatto L, Martino E. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994;134:2277-82
24. Broussoli L. Rapid efecttiveness of prednisone and thionamides combined therapy in severe amiodarone induced thyrotoxicosis. Comparison of two grous of patients with apparently normal thyroid glands. *J Endocrinol Invest* 1989;12:37-42
25. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Braverman LE. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986;9:201-7
26. Dickstein G, Schechner C, Adawi F, Kaplan J. Lithium treatment in amiodarone induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997;102:454-8
27. Mulligan DC, Mc Henry CA, Kinney W, Esselskyn CB Jr. Amiodarone induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery* 1993;114:1114-9
28. Farwell AP, Abend SL, Huang SKS. Thyroidectomy for amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Am Med Assoc* 1990;236:1526-28
29. Copra JJ, Baber K. Use of oral cholecystographic agents in the treatment of amiodarone induced hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4707-10



El tilo. Foto Pepe Roca