

Amiodarona y Tirotoxicosis: Relatos de Casos

Ana Beatriz Winter Tavares, Simone Kalil de Paula, Mario Vaisman, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ – Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Se relata que la disfunción tiroidea inducida por la amiodarona afecta de 2 a 24% de los usuarios. Aunque sea fácil tratar el hipotiroidismo inducido por la amiodarona, el desarrollo de la tirotoxicosis lleva a un abordaje difícil en la mayoría de los casos.

El objetivo de este estudio es describir tres casos diferentes de pacientes con tirotoxicosis inducida por amiodarona y discutir los aspectos clínicos y de laboratorio, y los diferentes abordajes para esos casos.

Es esencial evaluar cuidadosamente los pacientes antes y durante el tratamiento con amiodarona, teniendo en vista que el diagnóstico y el tratamiento inmediato de esa condición son cruciales en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

consecuencia de tiroiditis crónica autoinmune inducida por exceso de yodo².

La substitución por levotiroxina (T4 libre) es el principal tratamiento adoptado para el hipotiroidismo y la retirada de la amiodarona no siempre es necesaria².

La amiodarona también puede inducir la tirotoxicosis, más comúnmente encontrada en áreas con deficiencia de yodo^{3,4}, pudiendo ocurrir de 4 a 3 años después del inicio del tratamiento o después de la retirada del fármaco, y no está relacionada al dosaje acumulativo del fármaco³.

Existen dos tipos de tirotoxicosis inducida por la amiodarona (TIA). El Tipo 1 de TIA es definido como el hipertiroidismo inducido por el yodo, que se desarrolla en individuos con enfermedad tiroidea subyacente o positividad de anticuerpos antitiroperoxidasa circulantes (anti-TPO) debido al aumento de la síntesis y liberación de hormona tiroidea (efecto Jod-Basedow). La TIA tipo 2 es una tiroiditis destructiva inducida por fármacos, que ocurre en individuos sin enfermedad tiroidea subyacente, siendo más frecuente en áreas con suficiencia de yodo³ - tabla 2. Mientras tanto, distinguir un tipo del otro puede ser problemático, y en algunos casos pueden, de hecho, representar formas mixtas, donde los individuos pueden tener características de ambos subtipos de TIA. Debido a esa heterogeneidad, la TIA representa un desafío en términos de diagnóstico y tratamiento^{2,5}.

El Tratamiento de la TIA tipo 1 incluye el uso de fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracil) y la suspensión de la amiodarona es necesaria, se posible^{2,3}. En la TIA tipo 2, el tratamiento debe ser hecho con glicocorticoides (prednisona)^{2,3}. Casos de TIA mixta pueden no responder a monoterapias con fármacos antitiroideos o glicocorticoides,

Introducción

La amiodarona es un agente antiarrítmico tipo III que bloquea los canales de potasio del miocardio y posee algunas propiedades betabloqueantes. Cada molécula de amiodarona tiene una semejanza estructural significativa en relación a las hormonas tiroideas y contienen dos átomos de yodo, que constituyen 37,5% de su masa. Siendo así, un paciente que consume una dosis diaria de 200mg de amiodarona ingiere una cantidad de yodo libre en su circulación de 20 a 40 veces mayor que la ingestión diaria de yodo entre la población en general¹.

Esta carga excesiva de yodo genera adaptaciones importantes en el metabolismo hormonal y alteraciones fisiológicas en tests de función tiroidea - Tabla 1¹.

La amiodarona tiene una vida media de aproximadamente 100 días debido principalmente a su almacenamiento en el tejido adiposo, y sus efectos tóxicos pueden persistir o aun ocurrir después de su interrupción¹.

Se relata que la disfunción tiroidea afecta de 2 a 24% de los usuarios de amiodarona². El hipotiroidismo inducido por la amiodarona ocurre normalmente entre 6 a 12 meses de tratamiento³, pudiendo ser consecuencia del efecto Wolff-Chaikoff con bloqueo de la secreción hormonal o

Tabla 1 - Efectos fisiológicos de la amiodarona en tests de función tiroidea

Nivel sérico hormonal	Efectos agudos (< 3 meses)	Efectos crónicos (> 3 meses)
T4 libre y T4 total	↑ 50%	↑ 20-40% de los valores basales
T3	↓ 15 - 20%	permanece en la franja baja-normal
rT3	↑ 200%	↑ 150%
TSH	↑ 20 - 50%, transiente (sin embargo < 20mUI/ml)	normal

Adaptado a partir de la ref. 1

Palabras-clave

Tiroiditis, tirotoxicosis, amiodarona.

Correspondencia: Ana Beatriz Winter Tavares •

Rua Barão de Lucena, 135/202 – Botafogo - 22231-020 – Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: anabeatrizwinter@yahoo.com.br

Artículo recibido en 13/12/08; revisado recibido en 09/06/09;

aceptado en 23/06/09;

Tabla 2 - Comparación de los tipos 1 y 2 de TIA.

Factor	Tipo 1	Tipo 2
Bocio	Presente a veces	Normalmente ausente
Duración del tratamiento con amiodarona	Más corto (1 - 2 años)	Más largo (> 2 años)
RAIU	Bajo, normal o alto	Bajo/suprimido
Interleucina-6	Levemente elevada	Marcadamente elevada
Ultrasonografía de la tiroides	Flujo sanguíneo en el parénquima elevado	Flujo sanguíneo normal o bajo
Tratamiento	Tionamidas, perclorato, litio	Prednisona, litio
Hipotiroidismo subsecuente	No	Posible

Adaptado a partir de las refs. 2, 3.

sin embargo pueden responder a esos agentes administrados en conjunto. Otra estrategia sería comenzar a tratar todos los pacientes con fármacos antitiroideos y prednisona diariamente. Si no hay una respuesta muy rápida (p.e., dentro de 1 a 2 semanas), es muy probable que el paciente tenga la TIA tipo 2¹.

El objetivo de este estudio es describir tres diferentes casos clínicos de pacientes con tirotoxicosis inducida por amiodarona y discutir los aspectos clínicos y de laboratorio, así como abordajes diferentes para esos casos.

Relatos de Casos

Paciente 1

Un hombre de sesenta años de edad desarrolló hipertiroidismo subclínico en el cuarto mes de uso de amiodarona prescrito para taquicardia ventricular e inestabilidad eléctrica debido a cardiopatía chagásica. No había síntomas de disfunción tiroidea, ni bocio. El nivel sérico de TSH era <0.01 mUI/mL (franja de referencia - RR: 0,4-4,0 mUI/mL), negatividad para anticuerpos antitireoperoxidasa (anti-TPO) y valores séricos normales de T4 Libre (0.8-1.9 ng/dl). La captación de yodo radioactivo por la tiroides (RAIU) en 24 horas fue de 1%. Fue hecha reducción de la dosis de amiodarona y el nivel sérico de TSH fue de 0,25 mUI/mL. Después de doce meses de seguimiento, se constató positividad sérica de anti-TPO, y el paciente desarrolló tirotoxicosis, con T4L = 1,9 ng/dL y TSH = 0,20 mUI/mL. A pesar de la prescripción inicial de 40 mg/día de prednisona por 2 meses, el paciente aun presentaba tirotoxicosis (T4 Libre = 1,9 ng/dL y TSH = 0,069 mUI/mL). Fue adicionado propiltiouracil a la prescripción y el paciente recuperó el eutiroidismo después de un período de 5 meses (T4 Libre = 1,58 ng/dL), aun en uso de amiodarona. Posteriormente, los cardiólogos pudieron retirar la amiodarona y el paciente mantuvo eutiroidismo. Después de eso, también fue posible retirar la prednisona y el propiltiouracil de la prescripción.

Paciente 2

Una mujer de cincuenta y cuatro años de edad desarrolló tirotoxicosis en el quinto año de uso de amiodarona (T4 Libre = 2,1 ng/dL, TSH = 0,232 mUI/mL; negatividad de anti-TPO). La amiodarona fue prescrita para taquicardia ventricular con inestabilidad eléctrica debido a cardiopatía chagásica. La tiroides fue expandida (aproximadamente 50 g) y hubo RAIU en 24 horas $<1\%$. La amiodarona fue mantenida por causa del riesgo de muerte súbita. La paciente recibió metimazol (30 mg/día) y prednisona (20 mg/día). El eutiroidismo fue recuperado después de 3 meses y la prednisona fue suspendida. La paciente necesitó 5mg/día de metimazol para mantener el eutiroidismo por dos años, cuando murió de complicaciones relacionadas a la cardiopatía chagásica, aun en uso de amiodarona.

Paciente 3

Un hombre de sesenta y cinco años de edad desarrolló tirotoxicosis después de tres meses de uso de amiodarona prescrita para fibrilación atrial (T4 Libre = 2,4 ng/dL, TSH = 0,083 mUI/mL; negatividad para anti-TPO). Hubo expansión de la tiroides, con un nódulo palpable. En seguida, se suspendió la amiodarona. El ultrasonido de la tiroides reveló un nódulo en expansión para ambos lóbulos, midiendo 6.1 cm, con flujo periférico e intrínseco. El primer RAIU fue $<1\%$. Mientras tanto, después de 12 meses de la retirada de la amiodarona, la cámara gamma tiroidea mostró una captación predominante en el lóbulo izquierdo, con el aspecto de bocio multinodular y RAIU de 7.63% (normal). La citopatología del nódulo demostró bocio nodular benigno. EL eutiroidismo fue alcanzado 10 meses después de la suspensión de la amiodarona, sin cualquier otro tratamiento complementario.

Discusión

Describimos tres casos de tirotoxicosis en pacientes bajo tratamiento con amiodarona: en los dos primeros casos, la gravedad de las enfermedades y de la morbilidad posiblemente asociadas al exceso de hormona tiroidea justifican el abordaje inicial con fármacos corticoides y antitiroideos. El tratamiento combinado debe ser la alternativa inicial en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Además de eso, esos pacientes presentan características que pueden llevar a diagnósticos erróneos sobre el tipo específico de TIA, que se constituye en una dificultad comúnmente enfrentada en la práctica clínica diaria.

En el caso 1, algunos resultados sugieren la TIA de tipo 1: la mejora de la tirotoxicosis solamente ocurrió cuando el propiltiouracil fue adicionado a la prescripción, RAIU de 1% (considerado alto en pacientes en uso de amiodarona); también sugieren el tipo 2: el desarrollo de anticuerpos circulantes durante la evaluación, aun en uso de amiodarona, definiendo una TIA de estándar mixto.

El caso 2 también puede presentar una TIA mixta, sin embargo el bocio y el uso continuo de metimazol sugieren predominio del tipo 1, a pesar del RAIU $<1\%$. Teniendo en vista que la interpretación del RAIU debe ser difícil en esos pacientes, el ultrasonido con Doppler sería apropiado (tabla 2).

Caso Clínico

El caso 3 demuestra un paciente con un gran nódulo tiroideo, que puede desarrollar funciones autónomas, precipitado por el uso de amiodarona, debido al fenómeno de Jod-Basedow. Este fenómeno es más común en pacientes con antecedentes de enfermedades de la tiroides, principalmente la enfermedad nodular y en áreas con deficiencia de yodo alrededor del mundo.

Aun sabiendo de los efectos de la amiodarona en la glándula tiroides, muchos médicos no realizan una evaluación adecuada. Nuestro grupo detectó que 33,9% de los pacientes bajo tratamiento con amiodarona presentaban disfunción tiroidea (1,8 y 3,6% presentaban hipertiroidismo clínico y subclínico, respectivamente, y 10,7 y 17,9% presentaban hipotiroidismo clínico y subclínico). Mientras tanto, apenas 49,2% de los cardiólogos suelen controlar la función tiroidea con frecuencia⁶.

Es esencial evaluar cuidadosamente los pacientes antes y durante la terapia con amiodarona. Se recomienda el análisis

cuidadoso de la glándula tiroides y la determinación de los valores basales de TSH, T4 libre y anti-TPO. Los niveles séricos de TSH y T4 libre deben ser medidos después de 3 meses de terapia y, posteriormente, cada seis meses⁷. El deterioro de la función cardíaca implica la sospecha de disfunción tiroidea asociada, aun en la ausencia de síntomas clásicos.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118 (7): 706-14.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22 (2): 240-54.
3. Pavan R, Jesus AMX, Maciel LMZ. A amiodarona e a tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48 (1): 176-81.
4. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, Zotiis B, Brum G, Bruch RS, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in South Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49 (6): 916-22.
5. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol.* 2002; 56 (1): 23-4.
6. Fuks AG, Vaisman M, Buescu A. Disfunção tireoidiana e conduta dos cardiologistas em pacientes usando amiodarona. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82 (6): 523-7.
7. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (12): 1741-8.