

situaciones clínicas

Hipertiroidismo inducido por amiodarona

C. Ruiz Arribas^a, P. Vich Pérez^b y J. Rodríguez Donoso^c

^aResidente 3^{er} año Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Canillejas. Área IV. Madrid.

^bEspecialista Medicina Familiar y Comunitaria. Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud de Canillejas. Área IV. Madrid.

^cResidente 2.^o año Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Móstoles.

Identificar los efectos adversos de la amiodarona y saber actuar cuando aparecen es fundamental durante el tratamiento con este fármaco. En el caso clínico se presenta a una mujer con una hipertensión arterial secundaria a un hipertiroidismo inducido por amiodarona y se analiza cómo hacer el seguimiento de la función tiroidea, cómo tratar el hiper o hipotiroidismo, cuándo suspender el tratamiento con amiodarona, la actuación durante el embarazo y la lactancia, y las interacciones de la amiodarona con otros fármacos.

Palabras clave: amiodarona, hipertiroidismo, hipertensión.

Identifying the adverse effects of amiodarone and knowing how to act when they appear is essential during treatment with this drug. The clinical case presented involves a woman with arterial hypertension secondary to amiodarone induced hyperthyroidism. In addition how to carry out the follow-up of the thyroid function, how to treat the hyper- or hypothyroidism, when to discontinue treatment with amiodarone, action during pregnancy and nursing period, and interactions of amiodarone with other drugs are analyzed.

Key words: amiodarone, hyperthyroidism, hypertension.

INTRODUCCIÓN

De todos es conocida la necesidad de identificar causas secundarias de hipertensión arterial (HTA) en pacientes que por su edad, condición o hallazgos exploratorios así lo sugerían.

Asimismo, en sujetos hipertensos previamente estables, un inadecuado control de sus cifras tensionales sin explicación aparente, debería alertarnos hacia la búsqueda de diferentes entidades reconocidas como causantes de HTA.

Entre ellas, el hipertiroidismo puede ser motivo de HTA o de descompensación tensional en pacientes previamente bien controlados.

La amiodarona es un eficaz antiarrítmico ampliamente utilizado para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, que por su alto contenido en yodo produce cambios en las hormonas tiroideas en un 50% de los casos sin que necesariamente haya una repercusión clínica.

Dependiendo de diferentes variables, entre ellas, la concentración habitual de yodo en el medio, patología tiroidea subyacente y peso del sujeto principalmente, se puede desarrollar un hipotiroidismo por inhibición de la síntesis y liberación de la hormona tiroidea por yodo (1%-32% dependiendo de las series y el lugar) o un hipertiroidismo (1%-20%). El exceso de hormona tiroidea se produce por dos mecanismos: un aumento de la síntesis y liberación de la hormona por aumento del yodo (tirotoxicosis tipo I) o por destrucción del tiroides por citotoxicidad (tipo II), aunque con frecuencia se asocian. Cuando esta patología aparece, debería suspenderse el tratamiento con amiodarona, aunque esto no siempre es posible dadas las consecuencias potencialmente mortales que conllevaría en algunos pacientes. Tampoco aparece siempre con la clínica florida de hipo o hipertiroidismo, siendo necesario un control periódico de la función tiroidea.

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años, diagnosticada de HTA hace 30 años y bien controlada de forma habitual. En los últimos meses se objetivó, en consulta programada de enfermería, un inadecuado control de sus cifras tensionales sin aparente motivo, por lo que fue derivada a consulta de medicina.

Entre los antecedentes personales de la paciente, además de la HTA, destacaban los siguientes:

Correspondencia: C. Ruiz Arribas.
C/ Alfredo Marquerie 8, portal 2, 3.^o C.
28034 Madrid.

Correo electrónico: ruizarribas@wanadoo.es

Recibido el 29-11-2002; aceptado para su publicación el 25-03-2003.

– Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, que apareció 8 años atrás y para la que se instauró tratamiento con amiodarona. La paciente seguía revisiones cardiológicas periódicas y permanecía en ritmo sinusal en todas las visitas de control.

– Diabetes mellitus tipo II aceptablemente controlada con dieta.

Recibía tratamiento con diltiazem (180 mg/día), amiodarona (200 mg/día) y una asociación de triamterene (50 mg/día) y furosemida (25 mg/día).

A partir de la exploración física destacamos: paciente asintomática con buen estado general, bien hidratada, nutrita y perfundida con coloración normal de piel y mucosas. Eupneica, afebril y con un índice de masa corporal dentro de la normalidad. Tensión arterial (TA): 180/70 mmHg (en 2 tomas con un intervalo de 10 minutos). Pulso: 100 lpm.

Cabeza y cuello: no se apreciaban masas, adenopatías, soplos carotídeos ni bocio.

Tórax: auscultación pulmonar normal. Auscultación cardíaca, rítmica a 100 lpm sin soplos ni extratonos.

Abdomen: blando y depresible, no doloroso a la palpación, no masas ni megalias ni soplos. Tránsito normal.

Miembros: pulsos periféricos presentes y simétricos. No edemas ni signos de insuficiencia venosa crónica. Temblor distal fino en extremidades superiores.

La presencia de taquicardia y temblor distal, unidos al mal control reciente de la TA y al tratamiento crónico con amiodarona hicieron sospechar un hipertiroidismo, practicándose las siguientes *exploraciones complementarias*:

Analítica general: normal.

Electrocardiograma: taquicardia sinusal a 100 lpm sin alteraciones de la repolarización.

Hormonas tiroideas: hormona estimulante del tiroides (TSH): 0,002 mUI/l (rango: 0,35-4,3 mUI/l), T4 libre: 40 pmol/l (rango: 11-20 pmol/l).

Ante estos resultados y previa consulta con especialista en endocrinología se suspendió el tratamiento con amiodarona y se sustituyó el tratamiento previo para la HTA por propranolol (20 mg/8h) y enalapril (20 mg/día). La paciente fue ingresada unos días más tarde en la planta de endocrinología del Hospital y se estableció definitivamente el diagnóstico de *hipertiroidismo inducido por amiodarona tipo mixto* y se instauró tratamiento con metimazol y prednisona.

DISCUSIÓN

La amiodarona es un antiarrítmico de clase III empleado para el control de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, y profilaxis de arritmias ventriculares postinfarto de miocardio. Su estructura molecular contiene yodo (37,2% de su peso), así que una dosis de mantenimiento de 200 a 600 mg aportan al paciente 75 a 225 mg de yodo al día (un 10% yodo libre). Si consideramos que la dosis óptima de yodo diaria es de 150-200 mg, con el tratamiento con amiodarona se administra 50-100 veces más yodo del necesario. Por otra parte, la amiodarona es muy lipofílica, se almacena en el tejido graso principalmente y

se puede detectar en plasma hasta 9 meses después de haber retirado el fármaco¹.

Los efectos secundarios de la amiodarona se relacionan, generalmente, con la dosis acumulada. El 75% de los pacientes experimentan algún tipo de efecto adverso que obliga a suspender la medicación en un 7%-18% de los casos. Entre ellos destacan²⁻⁵ los relacionados a continuación.

Microdepósitos corneales: constituidos por depósitos lipídicos complejos, se localizan generalmente en el área subpupilar. Son casi constantes en el adulto. Generalmente no afectan a la visión aunque excepcionalmente (4%-9%) pueden acompañarse de percepción de halos coloreados en presencia de luz muy intensa y algunos casos de neuropatía óptica con visión borrosa y disminución de la agudeza visual. Son reversibles al suprimir el tratamiento en 3-7 meses.

Fotosensibilidad cutánea (65%): se aconseja no exponerse al sol o protegerse durante el tratamiento. **Hiperpigmentación cutánea** (poco frecuente) máculas liláceas o grisáceas con dosis altas durante largos períodos de tiempo. Desaparecen a los 10-24 meses de suspender el tratamiento. Otros efectos secundarios cutáneos menos frecuentes son los eritemas, rash cutáneo y dermatitis exfoliativa.

Fibrosis intersticial pulmonar⁶ (2%, ascendiendo al 5%-10% con dosis mayores de 400 mg/día de amiodarona) debemos sospecharla ante un cuadro de disnea de esfuerzo aislada o asociada a alteraciones del estado general (astenia, adelgazamiento, febrícula). Hay mejoría clínica en 3-4 semanas tras retirar la amiodarona, asociando o no corticoides, mientras que la mejoría radiológica y la funcional tarda varios meses. Tiene una mala evolución en un 10% de los casos.

Neurológicos: ocasionalmente (1%-9%) neuropatía periférica y/o miopatía (reversible con el cese del tratamiento), temblores, ataxia, pesadillas e hipertensión intracranial benigna.

Hepáticos: al inicio, en un 10%-20%, puede producirse un incremento de los valores de transaminasas de forma aislada y moderada (1,5 a 3 veces), que remiten con reducción de la dosis. Excepcionalmente hepatitis colestásica y/o ictericia, reversibles con el cese del tratamiento (aunque se han detectado casos de evolución irreversible). En terapias prolongadas se han visto casos aislados de hepatopatía crónica similar a la hepatitis pseudoalcohólica, y cirrosis. Es necesario, por tanto, controlar de modo regular la función hepática. Una hipertransaminasemia mantenida obliga a replantearse el tratamiento.

Cardiovasculares: ocasionalmente (1%-5%) bradicardia moderada y dosis-dependiente; en ciertos casos (ancianos, disfunción sinusal) se ha producido bradicardia marcada o, más excepcionalmente, paro sinusal; bloqueos cardíacos de distintos grados, cambios en el electrocardiograma (ECG) (prolongación del intervalo quimioterapia [QT], que asociado a hipopotasemia puede producir torsade de pointes) e insuficiencia cardíaca.

Digestivos: frecuentemente (10%-25%) náuseas y vómitos; ocasionalmente (1%-9%) estreñimiento, anorexia, dolor abdominal, alteración del gusto y salivación. Aparecen

con el tratamiento de ataque y suele desaparecer con el mantenimiento.

Otros efectos: ocasionalmente (1%-3%) sofocos, edema, epididimitis, alteración de la coagulación; raramente trombocitopenia, vasculitis.

Efectos tiroideos: se puede desarrollar un *hipotiroidismo inducido por amiodarona* (AIH) por inhibición de la síntesis y liberación de la hormona tiroidea por yodo, o un *hipertiroidismo (tirotoxicosis) inducido por amiodarona accidente isquémico transitorio* (AIT) en el que se distinguen dos tipos: el tipo I generalmente ocurre en tiroides con patología previa (bocio difuso o nodular o enfermedad de Graves latente) y es debido a un exceso de síntesis y liberación de hormona tiroidea inducida por yodo, y el tipo II, una tiroiditis por toxicidad de la amiodarona o el yodo con destrucción de las células foliculares tiroideas que produce una liberación de hormona preformada (tabla 1).

Consideraciones sobre el diagnóstico del hiper-hipotiroidismo inducido por amiodarona

En todos los pacientes tratados con amiodarona debe hacerse un control de la función tiroidea tal y como se detalla en la figura 1.

Ante un paciente con niveles alterados de hormonas tiroideas en los controles nos puede surgir la duda de considerarlos como variación normal debido al tratamiento con amiodarona o patológicos. Los rangos para los pacientes tratados con amiodarona son más permisivos con la T4 libre (ampliándose de 11-20 pmol/l a 12-24,7), permaneciendo iguales para la TSH (0,35-4,3 mU/l).

Como ya se menciona en la tabla 1, la diferenciación entre la tirotoxicosis tipo I y tipo II no es fácil. Se ha visto que la captación de yodo en el tipo I está aumentada mientras que el tipo II está suprimida. Los niveles de interleucina 6 (IL-6), relacionados directamente con la destrucción tiroidea, están más aumentados en el tipo II que en el tipo I. En el eco-doppler se observa un aumento de la vascularización en el tipo I, al ser una glándula hiperfuncionante, que no se observa en el tipo II⁷.

Consideraciones sobre el tratamiento del hiper-hipotiroidismo inducido por amiodarona

En el tratamiento del hipotiroidismo no se requiere la suspensión de la amiodarona si ésta es necesaria, pero debemos dar en estos casos levotiroxina (empezando con dosis bajas de 25-50 mg/día para ir aumentando progre-

Tabla 1. Alteraciones de la función tiroidea inducidas por amiodarona

	AIH	AIT I	AIT II
Mecanismo ⁵	Bloqueo de síntesis y liberación de hormonas tiroideas por exceso de yodo	Síntesis y liberación excesiva de hormonas tiroideas por exceso de yodo	Tiroiditis destructiva No es por mecanismo autoinmune
Predisposición ⁵⁻⁷	Áreas sin carencia de yodo Anticuerpos antitiroideos preexistentes (tiroiditis de Hashimoto) Mujeres	Varones Zonas carentes de yodo	Tiroides con patología previa (bocio nodular o difuso, o enfermedad de Graves latente)
Aparición ⁵	Temprana: entre 2 semanas y 9 meses tras inicio del tratamiento. (Excepcional tras los 18 meses)	Variable: al inicio del tratamiento, o tras años de tratamiento o incluso meses después de suspender amiodarona	Tiroides sin patología previa
Diagnóstico ^{7,8}	Fatiga, intolerancia al frío, abotargamiento mental, piel seca... Baja T4 total y libre Alta TSH T3 baja o normal	Tremor, palpitaciones, pérdida de peso. Empeoramiento de la enfermedad cardíaca subyacente Alta T4 total y libre Baja TSH. (Inicialmente puede estar alta) Aplanamiento de respuesta de TSH a TRH T3 alta o normal	
Evolución	Frecuente remisión espontánea al suspender amiodarona (principalmente en pacientes sin patología previa)	Difícil remisión espontánea	Autolimitada si suspendemos amiodarona Posible evolución a fibrosis tiroidea tras inflamación con hipotiroidismo
Tratamiento ^{5,7-9}	No necesario suspender amiodarona. Añadirlevotiroxina A veces perclorato potásico	Suspender amiodarona si es posible Tionamidas (metimazol) + perclorato potásico	Suspender amiodarona si es posible Glucocorticoides
Control	TSH (a las 6 semanas y cada 3 meses) ⁷	Seguimiento incluso tras alcanzar eutiroidismo por riesgo de hipotiroidismo y recurrencia de tirotoxicosis	
Comentarios ^{1,10}	Incidencia del 1%-32% (1,5% en nuestro medio) No dosis o tiempo dependiente	No dosis o tiempo dependiente	Incidencia 1%-20% (1,5% en nuestro medio) Suelen coexistir ambas formas (formas mixtas) en la misma glándula. La diferenciación entre ambas es difícil (captación de yodo, IL-6, estudio con doppler). Se tratan con tionamidas + perclorato + glucocorticoides

AIH: hipotiroidismo inducido por amiodarona. AIT I: hipertiroidismo inducido por amiodarona tipo I. AIT II: hipertiroidismo inducido por amiodarona tipo II. TRH: hormona liberadora de tirotropina.

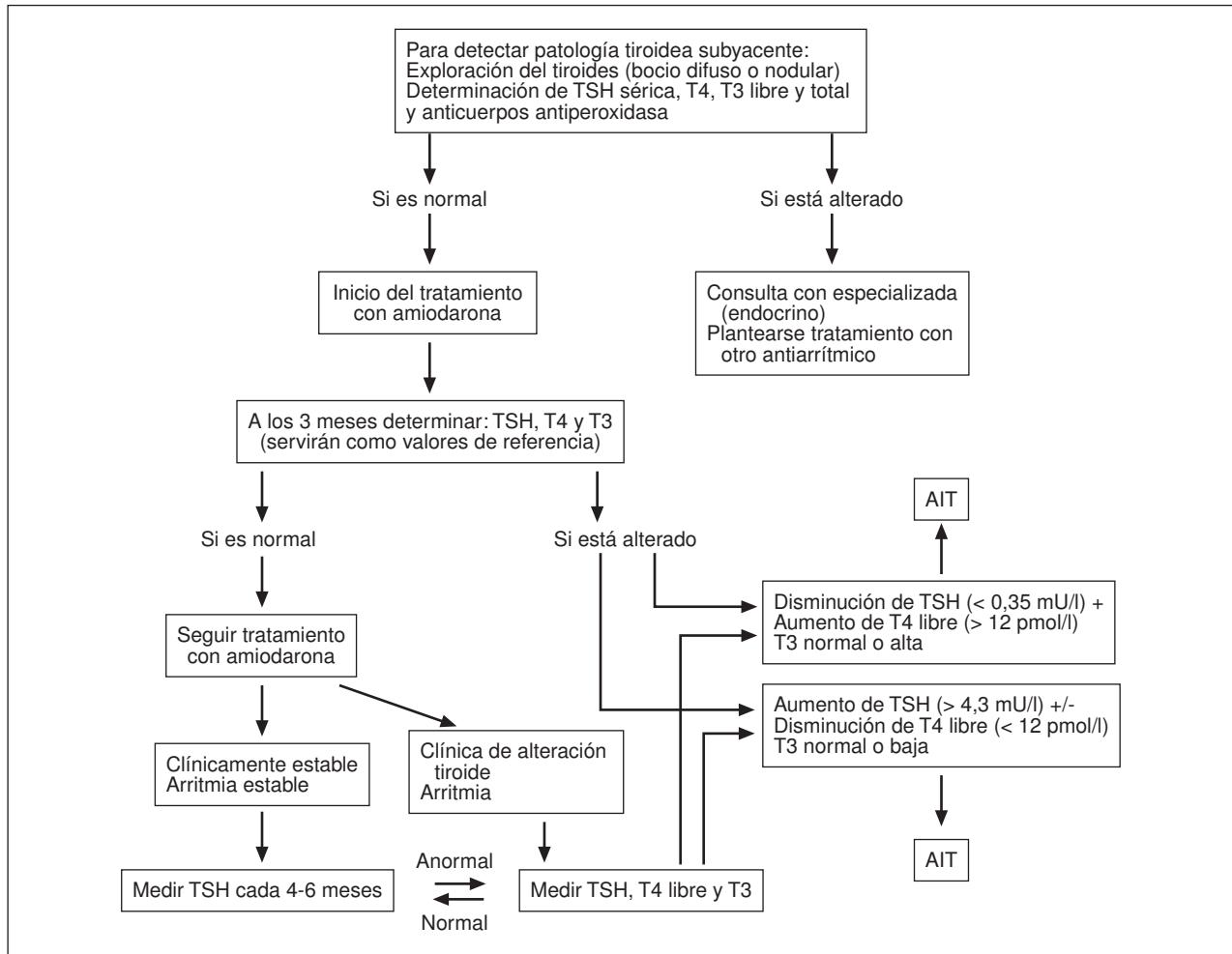


Figura 1. Control de la función tiroidea en pacientes tratados con amiodarona. AIH: hipertiroidismo inducido por amiodarona; AIT: hipertensión inducida por amiodarona; TSH: hormona estimulante del tiroides. Modificada de la cita 7.

sivamente). También se han empleado ciclos cortos de perclorato potásico para acelerar el retorno al eutiroísmo.

En el tratamiento del hipertiroidismo tipo I debería suspenderse el tratamiento con amiodarona siempre que fuese posible. Se emplean tiomamidas (metimazol, 30-40 mg/día hasta el eutiroísmo debiéndose bajar a las 6-12 semanas) combinado con perclorato potásico a dosis bajas y en ciclo corto (1 g/día durante 16-40 días) para evitar sus efectos secundarios (anemia aplásica, agranulocitosis y nefropatía). En el tipo II se emplean glucocorticoides durante 2-3 meses (40 mg -0,5 a 1,25 mg/kg de prednisona al día o equivalente con posterior descenso gradual de la dosis).

Consideraciones del tratamiento con amiodarona durante el embarazo y la lactancia⁵

La amiodarona no es teratógena en animales y no se ha detectado ningún caso de malformación en humanos pero no hay evidencia suficiente al respecto. (Categoría C de la Food and Drug Administration [FDA].)

Durante el embarazo puede usarse la amiodarona si la futura madre lo precisa, aunque esto pueda suponer alte-

ración de la función tiroidea del feto (se observa en un 20% de los neonatos de madres tratadas con amiodarona en el embarazo). Aparece con más frecuencia hipotiroidismo (17%) siendo necesario iniciar el tratamiento del niño con levotiroxina tras el nacimiento para evitar el retraso psicomotor secundario a su déficit. Puede producir bradicardia fetal. Se aconseja realizar un ECG antes, durante y después del parto al niño, además de la monitorización de la función tiroidea.

Durante la lactancia la amiodarona pasa a la leche y el niño recibe el 25% de la dosis que toma la madre. El niño es muy sensible al hipotiroidismo inducido por yodo, así que se precisa un estricto control de su función tiroidea durante la lactancia si la utilización de este medicamento es imprescindible.

Alteración de valores analíticos durante el tratamiento con amiodarona

El tratamiento con amiodarona puede producir un aumento en sangre de transaminasas, tiroxina, TSH (ya mencionados anteriormente), glucosa y lactato-deshidrogenasa.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas de la amiodarona⁴

Interacciones medicamentosas		
Fármacos	Efecto	Observaciones
Antagonistas del calcio (diltiazem, verapamil)	Bradicardia y disminución del gasto cardíaco (inotrópico negativo)	Monitorizar signos de toxicidad
Anticoagulantes orales	Potencia efecto anticoagulante por aumento de metabolismo hepático	Reducir la dosis de anticoagulantes orales y controlar tiempo de protrombina
Antiarrítmicos clase I (disopiramida, mexiletina, propafenona)	Prolongación del QT con mayor riesgo de arritmias	No usar conjuntamente
Aprindina	Aumento de la toxicidad de la aprindina	
Betabloqueantes (metoprolol, propranolol, sotalol)	Bradicardia, parada cardíaca y fibrilación ventricular	Evitar uso conjunto con amiodarona
Cimetidina	Aumenta niveles de amiodarona (disminución de su metabolismo hepático)	Evitar combinación
Colestiramina	Disminuye la absorción de amiodarona	
Digoxina	Aumentan los niveles de digoxina por su desplazamiento de los puntos de fijación tisular	Reducir la dosis y monitorizar niveles plasmáticos
Fenitoína	Aumenta la concentración de fenitoína y disminuye concentración de amiodarona	Monitorizar fenitoína al introducir o retirar amiodarona. Si introducimos fenitoína a paciente con amiodarona controlar pérdida de eficacia antiarrítmica
Fentanilo	Possible aumento de toxicidad con bradicardia e hipotensión	Vigilar aparición de signos de toxicidad
Quinidina	Aumento de toxicidad por quinidina por desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas	
Ritonavir	Aumento de concentración de ritonavir	Evitar su uso conjunto
Clonazepam, dextrometorfano, flecaïnida, lidocaína, Control de signos de toxicidad procainamida, sertralina, teofilina, ciclosporina	Hepático	Aumento de toxicidad por menor metabolismo

Casos en los que debe suspenderse el tratamiento con amiodarona

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente presente fibrosis pulmonar, taquicardia ventricular paroxística, insuficiencia cardíaca congestiva, incremento en 2-3 veces los valores normales de enzimas hepáticas o hipertiroidismo.

Precaución con otros fármacos durante el tratamiento con amiodarona

Las interacciones farmacológicas de la amiodarona se representan en la tabla 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lahera Vargas M, de Luis Román D, Hervilla Ezquerra S, Maldonado Castro G, Zurita Sepúlveda P. Amiodarona y tiroides. Revista Clínica Española 1999;199:227-31.
2. Vademedum Internacional. 41.^a ed. MediMedia MEDICOM; 2000; p. 1564-6.
3. Base de datos de Colegio de Farmacéuticos. <http://pfamals.portal-farma.com:8080/farma/>
4. Medimecum 2001. 6.^a ed. Adis International Ltd; 2001; p. 199: 790.
5. Marino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 2001;22:240-54.
6. Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. Can J Cardiol 2000;16:1435-40.
7. Keh-Chuan L. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. Postgraduate Med J 2000;76:133-40.
8. Daniels GH. Amiodarone-Induced thyrotoxicosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86:3-7.
9. A. Benbassat C, Mechlis-Frish S, Cohen M, Blum I. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Case Report and Review of the Literature. Am J Med Sci 2000;320:288-91.
10. Rouleau F, Baudusseau O, Dupuis JM, Victor J, Geslin P. Incidence and timing of thyroid dysfunction with long-term amiodarone therapy. Arch Mal Coeur Vaiss 2001;94:39-43.