

Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual

PEDRO IGLESIAS

Unidad de Endocrinología. Hospital General. Segovia. España.

EFFECTS OF AMIODARONE THERAPY ON THYROID FUNCTION AND ITS CURRENT MANAGEMENT

Amiodarone is an iodine-rich drug used as an antiarrhythmic agent which can cause thyroid dysfunction. The effects of amiodarone on thyroid function can be due to the intrinsic action of the drug and/or iodine-induced effects. Amiodarone influences thyroid physiology at pituitary, thyroid and peripheral level.

Consequently, it can produce several changes in thyroid hormone concentrations. These modifications depend on several factors, such as the dose and route of administration of the drug, length of therapy, underlying thyroid disease, and iodine intake. Although amiodarone can produce both hypo- and hyperthyroidism, most patients remain clinically euthyroid. The prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) ranges from 1 to 25%. In these patients, amiodarone withdrawal is usually not required and, as in other forms of hypothyroidism, the treatment of choice is levothyroxine (LT₄) replacement therapy.

The prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) is between 1 and 23%. Two different clinical forms have been described with therapeutic and prognostic implications: type 1 AIT (iodine-induced thyrotoxicosis) and type 2 AIT (drug-induced destructive thyroiditis). Diagnosis of AIT is established by elevations of free T₄ and free T₃ with suppression of TSH serum concentrations and clinical symptoms of hyperthyroidism. Color flow Doppler sonography is the most effective procedure to discriminate AIT type 1 from type 2. In patients with AIT, amiodarone therapy should be withdrawn, when feasible, as in the case of non-life-threatening arrhythmias. Type 1 AIT is controlled with antithyroid drugs alone or in combination with potassium perchlorate. Type 2 AIT usually responds to steroids. In mixed forms, triple therapy (antithyroid drugs, steroids and potassium perchlorate) is recommended. Thyroidectomy is an appropriate therapeutic alternative in patients with AIT refractory to medical therapy.

Key words: Amiodarone. Thyroid dysfunction. Hyperthyroidism. Thyroiditis. Thyrotoxicosis.

La amiodarona es un fármaco rico en yodo utilizado como agente antiarrítmico, que puede causar disfunción tiroidea. Sus efectos en la función tiroidea pueden deberse a una acción directa del fármaco y/o del propio yodo. La amiodarona influye sobre la fisiología tiroidea en diferentes áreas: hipofisaria, tiroidea y periférica. Como consecuencia puede causar distintos cambios en las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas. Estas modificaciones dependen de varios factores, como dosis y vía de administración del fármaco, duración del tratamiento, enfermedad tiroidea subyacente y aporte habitual de yodo. Aunque la amiodarona puede producir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, la mayoría de los pacientes permanecen clínicamente eutiroideos. La prevalencia del hipotiroidismo inducido por amiodarona oscila entre el 1-25%. Su aparición no implica la retirada de la amiodarona y, como en otras formas de hipotiroidismo, el tratamiento de elección es la levotiroxina. La prevalencia de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) es del 1-23%. Se han identificado 2 formas clínicas de TIA con implicaciones pronósticas y terapéuticas: la TIA tipo 1 (tirotoxicosis inducida por yodo) y la TIA tipo 2 (tiroiditis destructiva farmacológica). La supresión de la tirotropina (TSH), junto con un aumento de la triyodotironina (T₃) y de la tiroxina (T₄) libre, y los síntomas de hipertiroidismo son criterios diagnósticos de TIA. La eco-Doppler color de flujo tiroideo es la prueba de elección para establecer el diagnóstico diferencial entre ambos subtipos de TIA. En los casos de TIA, la amiodarona se debería retirar siempre que fuera posible, como en el caso del control de arritmias que no comprometen la vida del paciente. La TIA tipo 1 se controla con tionamidas solas o asociadas a perclorato potásico. La TIA tipo 2 suele responder a esteroides. En las formas mixtas se recomienda la triple terapia con tionamidas, esteroides y perclorato potásico. La tiroidectomía es una buena alternativa terapéutica en los casos de TIA resistente al tratamiento médico.

Palabras clave: Amiodarona. Disfunción tiroidea. Hipertiroidismo. Hipotiroidismo. Tiroiditis. Tirotoxicosis.

INTRODUCCIÓN

La amiodarona es un potente agente antiarrítmico con alto contenido en yodo utilizado en la prevención y el tratamiento de múltiples tipos de arritmias supraventriculares y ventriculares^{1,2}. A pesar de sus efectos beneficiosos como fármaco antiarrítmico, aproximadamente un 15% de los pacientes presenta efectos adversos durante el primer año de tratamiento². Las reacciones adversas más comunes afectan a los ojos, piel, pulmón, sistema nervioso,

Correspondencia: Dr. P. Iglesias.
 Unidad de Endocrinología. Hospital General.
 Ctra. de Ávila, s/n. 40002 Segovia. España.
 Correo electrónico: piglesias@hgse.sacyl.es

Manuscrito recibido el 13-11-2006 y aceptado para su publicación el 19-2-2007.

hígado, corazón y tiroides²⁻⁵. Tanto la amiodarona como su metabolito activo y, sobre todo, el alto contenido en yodo en su molécula influyen directa e indirectamente en la fisiología tiroidea. Aunque la mayoría de los pacientes tratados con amiodarona permanecen eutiroides, alrededor del 15-20% desarrollan disfunción tiroidea clínica (hipotiroidismo o tirotoxicosis)⁵⁻⁷. El manejo clínico de la disfunción tiroidea inducida por amiodarona no siempre es fácil y supone un reto diagnóstico y terapéutico en la mayoría de las ocasiones, ya que se trata de pacientes con afección cardiovascular subyacente y, a menudo, clínicamente comprometidos. En la presente revisión se analizan los aspectos más relevantes de la farmacología clínica de la amiodarona y su relación con la fisiología tiroidea y se actualizan las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del manejo clínico del hipotiroidismo (HIA) y la tirotoxicosis (TIA) inducidos por amiodarona.

AMIODARONA

Estructura química y propiedades farmacológicas

La amiodarona es un derivado benzofuránico rico en yodo que actúa como un potente agente antiarrítmico¹. Su estructura química recuerda a la de las hormonas tiroideas (triyodotironina, T3, y tiroxina, T4)² (fig. 1). Cada molécula de amiodarona contiene 2 átomos de yodo, lo que constituye aproximadamente el 37% de su peso molecular. Por tanto, una dosis de mantenimiento de 200-600 mg/día equivale a un aporte de 75-225 mg de yodo orgánico. Debido a que tras su metabolismo se libera a la circulación aproximada-

mente un 10% de yodo en forma libre (unos 7-22 mg), la dosis terapéutica de amiodarona supone un aporte de yodo de 50-100 veces la ingesta diaria recomendada por la OMS (0,15-0,3 mg/día). Las concentraciones plasmáticas y urinarias de yodo inorgánico de los pacientes tratados con amiodarona aumentan 40 veces, mientras que la captación tiroidea de yodo se reduce de forma significativa⁵⁻¹⁰.

La amiodarona se puede administrar tanto por vía oral como por vía intravenosa. Su biodisponibilidad oral es del 20-86% con una concentración plasmática máxima a las 3-7 h. Se distribuye por diferentes tejidos, entre ellos el tejido adiposo, hígado, pulmón y, en menor proporción, riñón y corazón, músculo esquelético, tiroides y cerebro, de los que se libera lentamente. Debido al alto carácter lipofílico, la amiodarona alcanza elevadas concentraciones en el tejido adiposo, lo que da lugar a una vida media muy prolongada (22-55 días) y se puede detectar en plasma hasta 9 meses después de su retirada. La amiodarona se metaboliza en el hígado principalmente por desalquilación y da lugar a un metabolito activo, la N-desetilamiodarona (DEA), cuya vida media es también muy prolongada (unos 60 días) (fig. 1). Aproximadamente el 66-75% de la amiodarona se elimina a través de la bilis y las heces. La eliminación urinaria es mínima, por lo que no es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal^{11,12}. Tanto la amiodarona como su metabolito se eliminan por la leche materna.

Mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas

La amiodarona es un fármaco perteneciente a la clase III de antiarrítmicos de la clasificación de Vaughan-

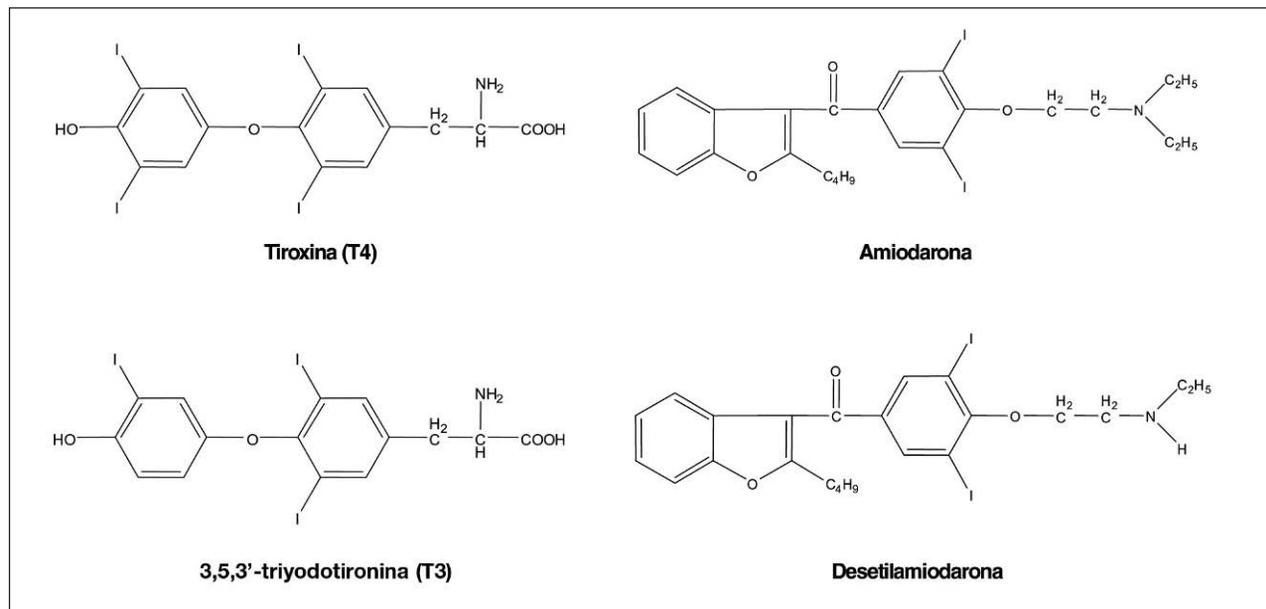


Fig. 1. Estructura química de las hormonas tiroideas, amiodarona y su metabolito activo, desetilamiodarona.

Williams que actúa como un potente agente antiarrítmico y vasodilatador gracias a diferentes mecanismos de acción. Inhibe los canales de potasio lo que se traduce en una inhibición del flujo de salida de potasio, durante las fases 2 y 3 del potencial de acción y da lugar a un retraso en la repolarización del miocito cardíaco. Posee además efectos similares a los antiarrítmicos de la clase I y II; inhibe el flujo de entrada de sodio y deprime el automatismo en los nódulos sinusal y auriculoventricular retardando la conducción en el sistema de His-Purkinje. La amiodarona además inhibe de forma no competitiva los receptores alfa y betaadrenérgicos y tiene acciones vagolíticas e inhibitorias del calcio. Por último, produce una relajación tanto del músculo liso vascular como del cardíaco, con lo que disminuyen las resistencias periféricas y coronarias, la presión del ventrículo izquierdo y la presión arterial sistólica. Todos estos efectos hemodinámicos causan una reducción del consumo de oxígeno por el miocardio¹³.

La amiodarona se utiliza en el manejo terapéutico de una amplia variedad de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares^{1,2}. Este fármaco se ha mostrado eficaz en: a) el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular refractaria, flúter auricular, taquicardia supraventricular paroxística o la profilaxis de la taquicardia supraventricular paroxística en pacientes con taquicardias por reentrada, incluso en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White¹⁴; b) la profilaxis de la fibrilación auricular en pacientes en cirugía cardíaca^{15,16}; c) el tratamiento de las arritmias ventriculares durante la reanimación cardiopulmonar¹⁷; d) la fibrilación ventricular recurrente o taquicardia ventricular sostenida hemodinámicamente inestable, incluidos pacientes después de un infarto^{18,19}, y e) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca²⁰.

Efectos adversos

A pesar de su eficacia como antiarrítmico, el uso de la amiodarona está limitado por el gran número de efectos adversos que se relacionan con la dosis y la duración del tratamiento^{2,3,5}. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis elevadas (más de 400 mg/día) y en tratamientos prolongados (más de 6 meses). La distribución de la amiodarona en el tejido adiposo explica no sólo su larga vida media, sino también la persistencia de los efectos secundarios una vez suspendido el tratamiento²¹. Debido a que muchos de los efectos adversos asociados a la amiodarona oral se deben a esta acumulación del fármaco, éstos no aparecen cuando se utiliza por vía intravenosa durante un corto período, como en el caso del manejo de arritmias ventriculares graves²². Sin embargo, la administración intravenosa de amiodarona se puede asociar a hipotensión y arritmias (*torsade de pointes* o bradicardia por bloqueo auriculoventricular)^{22,23}.

La prevalencia de la aparición de efectos adversos por amiodarona se sitúa en torno al 15% durante el primer año de tratamiento y alcanza el 50% con su em-

pleo a más largo plazo². Las reacciones adversas más comunes son oculares (microdepósitos corneales y neuritis óptica), cutáneas (fotosensibilización e hiperpigmentación), pulmonares (neumopatía intersticial y fibrosis pulmonar), neurológicas (neuropatía periférica, temblor y ataxia), hepáticas (hipertransaminasemia, hepatitis aguda y cirrosis), gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento y dolor abdominal), cardíacas (bradicardia y bloqueos) y tiroideas (hipotiroidismo y tirotoxicosis)²⁻⁵. En aproximadamente el 20% de los pacientes tratados crónicamente con amiodarona es preciso retirar el fármaco como consecuencia de la aparición de efectos adversos graves². Incluso a dosis bajas, el porcentaje de pacientes en los que es necesario suspender el tratamiento es significativamente mayor que con placebo⁴ (el 22,9 frente al 14,5%).

EFFECTOS DE LA AMIODARONA SOBRE EL EJE HIPÓFISO-TIROIDEO

La disfunción tiroidea es una complicación frecuente asociada al uso de amiodarona, incluso a dosis bajas. Su prevalencia general se sitúa en torno al 2-24%^{2,4,5,24-27}. La amiodarona tiene múltiples efectos en la fisiología tiroidea, que puede causar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo en su forma clínica o subclínica, en ambos casos. Los efectos de la amiodarona en la función tiroidea pueden deberse a efectos intrínsecos del fármaco y/o efectos inducidos por el yodo contenido en su molécula⁷ (fig. 2).

Efectos sobre la hipófisis

La amiodarona estimula la secreción de tirotrópina (TSH) por diferentes mecanismos. Tanto ella como su metabolito activo, la DEA, reducen la conversión intrahipofisaria de T4 en T3 por la inhibición de la 5' desyodasa tipo 2 (D2)^{28,29}. Asimismo, la amiodarona estimula directamente la liberación de TSH en la célula tirotrópica³⁰. Por último, se ha descrito una unión competitiva de la amiodarona con el receptor nuclear de T3 a nivel hipofisario³¹.

Efectos sobre el tiroides

Tanto la amiodarona como la DEA tienen efectos citotóxicos en el tiroides³²⁻³⁴. Igualmente se ha descrito la inducción de apoptosis de la célula folicular inducida por un exceso de yodo³⁵.

La relación entre amiodarona y autoinmunidad tiroidea no se conoce completamente. Si bien algunos autores han descrito que la amiodarona es capaz de inducir autoinmunidad tiroidea en más de la mitad de los pacientes³⁶, esto no ha sido confirmado por otros^{37,38}. Por otro lado, se sabe que el exceso de yodo puede inducir autoinmunidad tiroidea^{39,40}. Es posible que el exceso de yodo proveniente del metabolismo de la amiodarona esté relacionado con el desarrollo de autoinmunidad asociada a este fármaco.

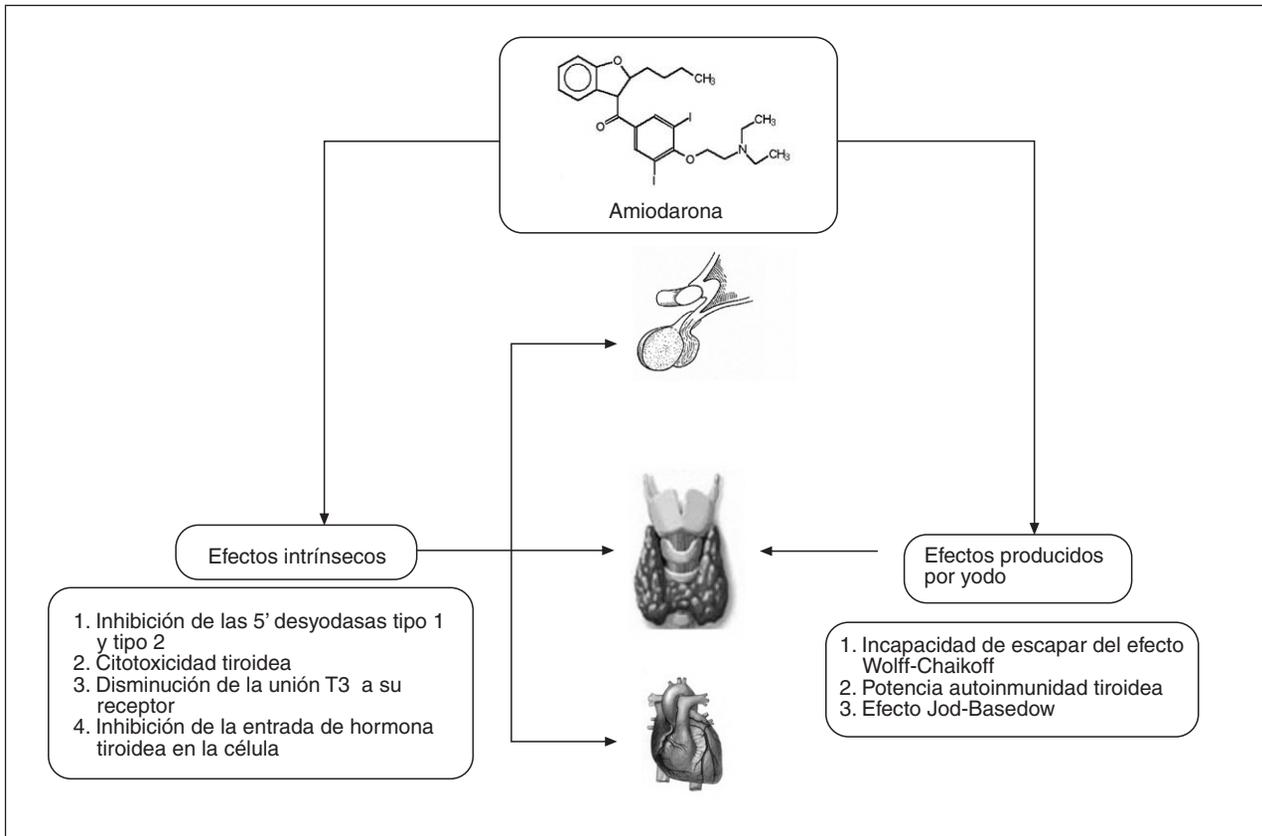


Fig. 2. Esquema que muestra los efectos sobre la función tiroidea, intrínsecos de la amiodarona y los inducidos por el yodo contenido en su molécula T3: triyodotironina.

No se puede descartar que en individuos susceptibles, la amiodarona pueda precipitar o exacerbar el desarrollo de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria como ocurre en el caso del HIA⁴¹.

Por último, la amiodarona inhibe la captación tiroidea de yodo al reducir la permeabilidad de la membrana apical de la célula folicular⁴².

Efectos periféricos

La amiodarona se comporta como un fármaco con capacidad de producir una situación de hipotiroidismo intracelular por diferentes mecanismos: *a*) inhibición de la 5' desyodasa tipo 1 (D1), con la consiguiente reducción de la síntesis de T3⁸; *b*) bloqueo de la unión de T3 a sus receptores nucleares³⁰; *c*) reducción de la expresión de algunos genes relacionados con las hormonas tiroideas⁴³; *d*) reducción en el número de receptores catecolaminérgicos⁴⁴ y reducción del efecto de la T3 en los receptores betaadrenérgicos⁴⁵, y *e*) inhibición de la entrada intracelular de las hormonas tiroideas^{46,47}. Además, la DEA actúa como un inhibidor competitivo de la unión de la T3 al receptor de hormonas tiroideas alfa 1 (T3R- α 1) y como un inhibidor no competitivo en la unión al receptor de hormonas tiroideas beta 1 (T3R- β 1)⁴³.

Efectos sobre la concentración de las hormonas tiroideas circulantes en sujetos eutiroides

Como consecuencia de los efectos previamente mencionados, la amiodarona puede causar diferentes cambios en las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas. Estas modificaciones dependen de varios factores, como la dosis y la vía de administración del fármaco, la duración del tratamiento, la enfermedad tiroidea subyacente y el aporte de yodo^{5-7,48,49}. Aunque la amiodarona puede producir tanto hipotiroidismo como tirotoxicosis, la mayoría de los individuos (un 90%) permanecen clínicamente eutiroides durante el tratamiento, sin poder excluir una situación de hipotiroidismo intracelular^{50,51}.

Los cambios en las pruebas de función tiroidea se han clasificado en relación con el tiempo de exposición a la amiodarona en agudos (menos de 3 meses) y crónicos (más de 3 meses)⁷. Los efectos agudos se inician con una reducción en las concentraciones séricas de T3 asociadas a un incremento de T4 total y libre, T3 inversa (rT3) y TSH. La TSH es la primera hormona en cambiar significativamente; aumenta un 45% el primer día y un 65% el segundo día, y se mantiene elevada 2,7 veces al décimo día. La rT3 aumenta progresivamente, y de forma paralela a la TSH, a partir del segundo día de tratamiento, mientras que la T4 to-

tal y la T4 libre se elevan progresivamente a partir del cuarto día y alcanzan concentraciones máximas en el quinto día. Por último, la T3 total disminuye a partir del segundo día y alcanza una reducción del 19% en el décimo día; sin embargo, la T3 libre no se modifica en los primeros 10 días de tratamiento⁵². A partir de los 3 meses de tratamiento, las concentraciones séricas de T4 total y libre y rT3 permanecen en el límite alto de la normalidad o se encuentran ligeramente elevadas, mientras que la T3 permanece baja o en el límite inferior del rango normal. Por el contrario, la TSH tiende a normalizarse después de 12 semanas de tratamiento, probablemente debido a un aumento en los mecanismos compensadores del bloqueo de la producción de T3 a partir de T4^{7,47,53}. Más recientemente se ha comprobado que la TSH continúa elevándose hasta las 24 semanas después de haber iniciado el tratamiento⁵⁴.

Efectos sobre la función tiroidea en pacientes con enfermedad tiroidea subyacente

El exceso de yodo proveniente del metabolismo de la amiodarona puede producir tanto hipotiroidismo como tirotoxicosis dependiendo de la enfermedad tiroidea subyacente^{5-7,55}.

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria es un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo en los pacientes crónicamente tratados con amiodarona^{41,48,56}. La célula folicular presenta mecanismos de autorregulación para adaptar la síntesis de hormonas tiroideas a las variaciones del aporte diario de yodo. La sobrecarga aguda de yodo inhibe la organificación del yodo y, de esta manera, reduce la síntesis de hormonas tiroideas (efecto de Wolff-Chaikoff). Sin embargo, tras un período de exposición al yodo de 2-4 semanas se normalizan tanto la organificación del yodo como la biosíntesis de hormonas tiroideas, fenómeno denominado escape al efecto de Wolff-Chaikoff⁵⁷. Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente presentan cierta dificultad para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff producido por la sobrecarga aguda de yodo proveniente del metabolismo de la amiodarona y lleva al desarrollo de un hipotiroidismo⁵⁻⁷.

La amiodarona también puede producir tirotoxicosis inducida por yodo en individuos con enfermedad nodular tiroidea autónoma y enfermedad de Graves latente (efecto Jod-Basedow)^{7,56,58,59}. En estos casos el tiroides no estaría adaptado para reaccionar adecuadamente a la sobrecarga exógena de yodo. El yodo incrementaría la síntesis de hormonas tiroideas en áreas autónomas de la glándula.

HIPOTIROIDISMO INDUCIDO POR AMIODARONA

El HIA es una forma infrecuente (0,9-4%) de hipofunción tiroidea⁶⁰⁻⁶². Su prevalencia es muy variable, se sitúa en el 1-25% de los pacientes tratados crónicamente con amiodarona^{24,25,48,63,64}. Este amplio intervalo es debi-

do a que en su aparición influyen diferentes factores como la ingesta habitual de yodo, la enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente, la historia familiar de enfermedad tiroidea y el sexo del paciente^{7,41,48,56,65,66}. En nuestro medio la prevalencia de HIA oscila entre el 1,5 y el 11,6% de los pacientes que toman el fármaco²⁴⁻²⁶.

El HIA es más prevalente en áreas geográficas con un aporte elevado de yodo⁴⁸. Aunque puede desarrollarse tanto en individuos con tiroides normal como patológico (tiroiditis crónica autoinmunitaria), es más frecuente en el segundo caso^{41,67,68}. De hecho, más del 40% de los pacientes que desarrollan HIA presentan un título elevado de anticuerpos antitiroideos⁴⁸. Por otro lado, el HIA es más frecuente en mujeres, con una relación mujer:varón de 1,5:1^{48,63}. El riesgo relativo para presentar HIA en una mujer con autoinmunitad tiroidea positiva antes de iniciar el tratamiento con amiodarona es de 13,5 comparado con el de un varón con autoinmunitad tiroidea negativa⁶³. Finalmente, se han descrito concentraciones séricas de TSH significativamente más elevadas al inicio del tratamiento con amiodarona en los pacientes que desarrollan HIA que en los que no lo hacen⁶⁹.

El mecanismo probablemente implicado en la patogenia del HIA parece ser la incapacidad del tiroides para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff inducido por el exceso del aporte de yodo en tiroides con autoinmunitad tiroidea preexistente^{6,7,57,68}. Otros mecanismos involucrados podrían ser el efecto citotóxico de la amiodarona y el yodo en la célula folicular³²⁻³⁵ y la potenciación de la autoinmunitad tiroidea que podría acelerar el curso natural de una tiroiditis crónica autoinmunitaria subyacente^{36,39-41}.

Caracterización clínica

El HIA se suele desarrollar en los primeros 6-12 meses tras el inicio del tratamiento con amiodarona y, a diferencia de la TIA que puede aparecer en cualquier momento del tratamiento incluso tras la suspensión del fármaco, es infrecuente después de los 18 meses de haber iniciado el tratamiento con amiodarona^{63,64}. Puede ser transitorio o permanente. Mientras que el hipotiroidismo transitorio puede aparecer en un tiroides sano o con enfermedad tiroidea subyacente, el hipotiroidismo permanente casi siempre se asocia a una tiroiditis crónica autoinmunitaria subyacente⁶⁸. Asimismo, se ha descrito el desarrollo de hipotiroidismo transitorio en el 17% y bocio en el 3% de los recién nacidos de madres tratadas con amiodarona durante la gestación^{70,71}.

Clínicamente no se diferencia de otras formas de hipotiroidismo, los signos y síntomas suelen ser vagos y de instauración lenta y el bocio es infrecuente⁷². Se ha descrito un caso de coma mixedematoso asociado al tratamiento a largo plazo con amiodarona⁷³.

Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico del HIA son similares a otros casos de hipotiroidismo.

dismo. La elevación de la TSH junto con la reducción de la T4 total y la T4 libre confirma el diagnóstico de hipotiroidismo. La determinación aislada de TSH no es de mucho valor ya que puede elevarse en los primeros 3-6 meses de tratamiento con amiodarona. Sin embargo, la elevación de la TSH en ese período por encima de 20 mU/l suele indicar un HIA. La T3 total y la T3 libre pueden ser normales y la tiroglobulina está aumentada en el 90% de los pacientes, probablemente debido al estímulo de la TSH. La prueba de descarga del perclorato suele ser positiva, lo que indica un defecto en la organificación del yodo^{5,7,68,74,75}.

Tratamiento

No es preciso retirar la amiodarona, a menos que el fármaco sea incapaz de controlar la arritmia. En caso de suspensión del fármaco, hay que tener en cuenta que el 90% de los pacientes con HIA con autoinmunidad tiroidea negativa presentan remisión en 2-4 meses tras la suspensión⁶⁸. Si el paciente se encuentra sintomático durante ese período, se puede administrar levotiroxina (LT₄) para controlar los síntomas y reevaluar la función tiroidea pasados 6-12 meses para valorar la necesidad de continuar o no con el tratamiento hormonal sustitutivo. El hipotiroidismo puede ser persistente tras la retirada de la amiodarona sobre todo en los pacientes con tiroiditis crónica autoinmunitaria con títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y bocio. En estos casos se debería iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con LT₄ lo más precozmente posible y de forma permanente.

Con la finalidad de acortar el período entre la retirada de la amiodarona y la normalización de la función tiroidea, se ha utilizado el perclorato potásico^{76,77}. Éste inhibe la captación tiroidea de yodo al reducir el efecto inhibitorio del exceso de yodo intratiroideo en la síntesis de hormonas tiroideas. La dosis empleada ha sido 1 g/día durante 10-30 días tras la suspensión de la amiodarona⁷⁷. Generalmente, no se recomienda el perclorato potásico, ya que su empleo se puede asociar a efectos adversos graves y, por otro lado, el HIA se controla de forma eficaz y segura con tratamiento hormonal sustitutivo con LT₄.

Si no se puede retirar la amiodarona, se deberá comenzar con tratamiento hormonal sustitutivo. Como en otras formas de hipotiroidismo, el tratamiento de elección es la LT₄. Se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas 25-50 µg/día e ir aumentando cada 4-6 semanas hasta conseguir la normalización de la TSH. La dosis de LT₄ necesaria para normalizar la TSH suele ser superior a la requerida en otras formas de hipotiroidismo, probablemente debido al efecto inhibitorio de la D2 por la amiodarona^{27,78}. Esto se debe tener presente para evitar una tirotoxicosis iatrogénica⁵.

Estrategia diagnóstica y terapéutica

Es aconsejable determinar las concentraciones séricas de TSH, T4 libre y T3 libre, así como anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, antes y a los 3 meses de iniciar el tratamiento con amiodarona (fig. 3). Si tras este período la TSH es normal, se repiten estas determina-

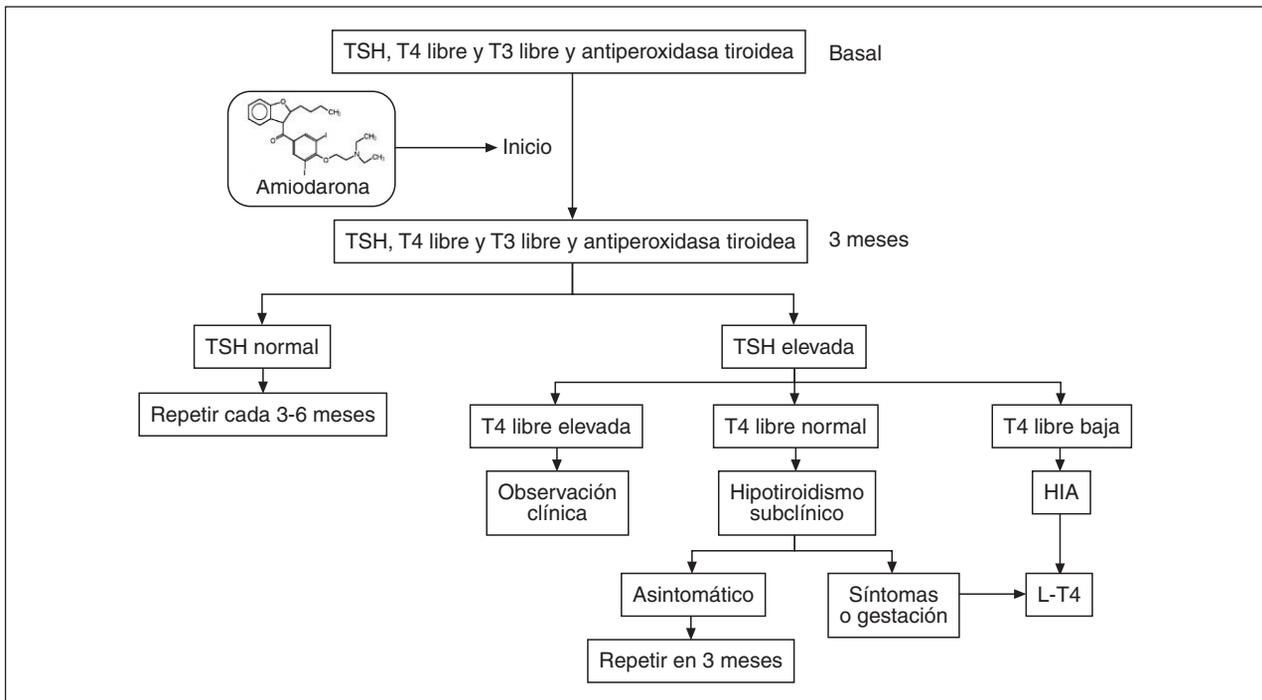


Fig. 3. Estrategia diagnóstica y terapéutica del hipotiroidismo inducido por amiodarona (HIA). LT₄: levotiroxina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TSH: tirotropina.

ciones cada 3-6 meses. Si la TSH se encuentra elevada y la T4 libre es normal, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. En este caso se instaurará tratamiento hormonal sustitutivo con LT₄ en la mujer gestante o si el paciente se encuentra sintomático. Si la TSH se encuentra elevada y la T4 libre está baja, se establece el diagnóstico de HIA y se inicia tratamiento con LT₄ y se continúa con amiodarona.

Cuando se suspenda la amiodarona por ausencia de eficacia para controlar la arritmia, se recomienda continuar observando periódicamente la función tiroidea por lo menos durante 12 meses, sobre todo en los pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva. En los casos de hipertiroxinemia con TSH normal o elevada con ausencia de síntomas de hipotiroidismo, se procederá a la observación de la función tiroidea cada 3-6 meses. La concentración sérica de TSH es el mejor parámetro para monitorizar el tratamiento con LT₄ en los pacientes con HIA. Se debe mantener sus concentraciones dentro de la mitad superior del rango normal debido a la afección cardiovascular subyacente que suelen presentar estos pacientes^{6,7}.

Cuando no se pueda retirar la amiodarona, en la mujer gestante se mantendrá el tratamiento y se vigilará el tamaño del tiroides fetal mediante ecografías seriadas. La instilación intraamniótica de LT₄ se ha mostrado eficaz en el control del hipotiroidismo fetal desarrollado como consecuencia del tratamiento con amiodarona en la madre gestante⁷⁹. Aunque la amiodarona se elimina por la leche, no se suele acompañar de hipotiroidismo en el lactante; sin embargo, se recomienda el control periódico de su función tiroidea⁵.

TIROTOXICOSIS INDUCIDA POR AMIODARONA

La TIA es también una causa infrecuente de disfunción tiroidea. En nuestro medio constituye menos del 2% de las causas de hipertiroidismo^{60,80}. La prevalencia general de la TIA en los pacientes tratados crónicamente con amiodarona se sitúa en el 1-23%⁵. Al igual que ocurre con el HIA, este amplio intervalo se debe a múltiples factores, como la ingesta habitual de yodo, la enfermedad tiroidea subyacente (nódulo tiroideo autónomo, bocio difuso o multinodular y enfermedad de Graves latente) y el sexo del paciente^{6,7,21,48,63}. La prevalencia de TIA descrita en nuestro medio es del 1,5-5,8%²⁴⁻²⁶.

A diferencia del HIA, la TIA es más prevalente en áreas geográficas con bajo aporte de yodo^{21,48}. Puede desarrollarse tanto en tiroides sanos como patológicos^{51,81}. En las áreas geográficas deficientes de yodo suele aparecer en tiroides patológicos, mientras que en las áreas con suficiente o elevado aporte de yodo es más frecuente en tiroides previamente sanos^{82,83}. Los pacientes que desarrollan TIA suelen ser más jóvenes que los que presentan HIA⁸⁴. Se ha descrito además una mayor prevalencia de TIA en varones, con una relación varón:mujer de 3:1^{55,69}.

Existen diferentes mecanismos patogénicos implicados en la aparición de una TIA. En tiroides patológicos (bocio difuso o nodular y enfermedad de Graves latente) y en zonas con bajo aporte de yodo el mecanismo más probable consiste en una tirotoxicosis inducida por yodo (fenómeno de Jod-Basedow)^{6,7,55,58,59,85}. Sin embargo, en tiroides sanos y en las zonas geográficas donde el aporte de yodo es suficiente o elevado el mecanismo más frecuentemente implicado corresponde al de una tiroiditis destructiva farmacológica^{32-35,86-88}.

Caracterización clínica

Se han diferenciado dos formas clínicas de TIA con implicaciones pronósticas y terapéuticas⁸⁹ (tabla 1). La TIA tipo 1 (tirotoxicosis inducida por yodo) que se desarrolla en tiroides con enfermedades subyacentes (bocio difuso o nodular y enfermedad de Graves latente) y se debe a un incremento en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, y la TIA tipo 2 (tiroiditis destructiva farmacológica) que aparece en tiroides previamente sanos como consecuencia del efecto citotóxico inducido por la amiodarona y/o el yodo en la célula folicular con la consiguiente liberación de hormonas tiroideas almacenadas en el coloide⁹⁰. Esta clasificación en tipo 1 y tipo 2 no es siempre definitiva, ya que en muchas ocasiones hay formas mixtas en las que coexisten características de ambas formas⁹¹.

El inicio de la TIA durante el tratamiento con amiodarona es impredecible y con frecuencia súbito e imprevisto⁶³. El período medio desde el inicio del tratamiento con amiodarona y el desarrollo de TIA oscila alrededor de 2-3 años^{63,88,92,93}. Debido a que la amiodarona se acumula en el tejido adiposo, no es infrecuente que la TIA aparezca incluso meses después de haberse retirado el fármaco²¹.

La forma de presentación clínica es similar en ambos tipos de TIA. Dados los efectos bloqueadores beta de la amiodarona, puede no haber taquicardia y palpitaciones⁴⁵. En ancianos, puede cursar de forma asintomática o únicamente asociada a pérdida de peso o con síntomas vagos e imprecisos⁷. La TIA suele sospecharse en los pacientes con pérdida de peso inexplicable, debilidad muscular, bocio y temblor⁵⁵. La característica clínica principal de la TIA suele corresponder a un empeoramiento de la enfermedad cardíaca subyacente^{21,92}. En ocasiones se presenta en forma de una fibrilación auricular o taquicardia ventricular previamente controladas con amiodarona^{5-7,92,94}. Excepcionalmente, la TIA tipo 2 puede asociarse a dolor antero cervical y fiebre⁷. Asimismo, como ocurre en otras formas de tiroiditis, la fase hipertiroidea de la TIA tipo 2 puede durar de varias semanas a varios meses e ir seguida de una fase de hipotiroidismo transitorio antes de recuperarse completamente la función tiroidea³⁴. Sin embargo, algunos pacientes con TIA tipo 2 y enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente pueden desarrollar un hipotiroidismo permanente⁷. El

TABLA 1. Caracterización clínica de los 2 tipos de tirotoxicosis inducida por amiodarona

	Tipo 1	Tipo 2
Patogenia		
Mecanismo	Exceso de yodo	Tiroiditis destructiva farmacológica
Antecedentes		
Enfermedad tiroidea preexistente	Sí	No
Duración del tratamiento con amiodarona	Corta (1-2 años)	Prolongada (> 2 años)
Exploración física		
Tiroides	Anormal	Normal
Bocio	Presente (difuso, uninodular o multinodular)	Ausente
Analítica		
Autoinmunidad tiroidea	Ausente (excepto en enfermedad de Graves latente)	Ausente
Interleucina 6	Normal o elevación leve	Elevación marcada
Estudio morfológico		
Ecografía tiroidea	Bocio (difuso o nodular)	Normal
Captación tiroidea de yodo radiactivo	Bajo/normal/aumentado	Bajo/ausente
Eco-Doppler color de flujo	Vascularización aumentada	Ausencia de vascularización
Tratamiento		
Necesidad de retirar amiodarona	Siempre que sea posible	No siempre es necesario
Respuesta terapéutica a tionamidas	Sí	No
Respuesta terapéutica a perclorato	Sí	No
Respuesta terapéutica a glucocorticoides	No	Sí
Respuesta terapéutica	15-90 días	6-55 días
Secuelas		
Hipotiroidismo ulterior	No	Posible, a veces permanente

desarrollo de un hipotiroidismo permanente tras una TIA tipo 2 se observa con más frecuencia que en otras formas de tiroiditis como la tiroiditis subaguda de De Quervain⁹⁵. Por último, la TIA no suele presentar oftalmopatía y, mientras que la TIA tipo 1 puede asociarse a bocio difuso o nodular, en la TIA tipo 2 el tiroides suele ser normal o encontrarse mínimamente aumentado^{7,55}.

Diagnóstico

El diagnóstico de TIA puede ser difícil debido a los cambios en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas y de TSH que aparecen asociados al tratamiento con amiodarona. Como ya se ha mencionado, un paciente eutiroideo tratado con amiodarona puede tener la T4 total y la T4 libre elevadas junto con una TSH normal o incluso elevada. Por ello una T4 alta aislada no se debe interpretar como diagnóstico de TIA⁹⁶. El aumento de la T3 total y la T3 libre constituye el marcador más específico de TIA, aunque en algún caso la T3 puede ser normal⁹⁷⁻¹⁰⁰. Por lo tanto, la supresión de TSH junto con el aumento de la T3 y la T4 libre y/o síntomas de hipertiroidismo se considera hoy día como criterios diagnósticos de TIA^{5,7,101}. Una vez realizado el diagnóstico de TIA es conveniente diferenciar el tipo para adecuar la actitud terapéutica (tabla 1 y fig. 4).

La autoinmunidad tiroidea tiene poco valor en el diagnóstico de TIA⁷. Los anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina) y anticuerpos contra el receptor de TSH (TSI) pueden ser positivos en pacientes con TIA tipo 1, fundamentalmente en aquellos con enfermedad de Graves latente; sin embargo, son negativos en la TIA tipo 2⁸¹.

La concentración sérica de tiroglobulina tiene también escaso valor en el diagnóstico de TIA. Aunque

se ha encontrado elevada en pacientes con TIA^{102,103}, un valor incrementado podría no tener relación con un proceso destructivo tiroideo en pacientes con bocio⁶. Por otro lado, otros autores han descrito valores bajos de tiroglobulina sérica en algunos pacientes diagnosticados de TIA¹⁰⁴. Al igual que la tiroglobulina, otros parámetros de laboratorio, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, se han mostrado ineficaces para diferenciar los dos tipos de TIA¹⁰⁵.

La proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se encuentra elevada en el hipertiroidismo¹⁰⁶. Con la finalidad de poder distinguir entre una hipertiroxinemia en un paciente eutiroideo tratado con amiodarona y una TIA, se ha propuesto la cuantificación de la SHBG en estos pacientes¹⁰⁷. Tan sólo aquellos con TIA presentarían concentraciones séricas de SHBG elevadas^{96,107}. Sin embargo, se debe tener presentes todas las circunstancias clínicas que pueden modificar sus valores séricos.

La interleucina 6 (IL-6), citocina sintetizada por diferentes células, entre las que se encuentran las células foliculares tiroideas, está elevada en diferentes procesos inflamatorios tiroideos¹⁰². Esta citocina se considera como un marcador sérico de procesos destructivos tiroideos y ha sido propuesta para diferenciar ambos tipos de TIA. Mientras que en la TIA tipo 1 (proceso tiroideo no inflamatorio) la IL-6 sérica estaría normal o mínimamente elevada, en la TIA tipo 2 (proceso inflamatorio destructivo tiroideo), sus concentraciones séricas estarían muy elevadas⁸⁴. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados posteriormente por otros autores^{82,83}. Estas discrepancias se han relacionado con la diferente ingesta de yodo en las zonas en que se han realizado los estudios y posibles diferencias en los equipos comerciales de cuantificación de IL-6⁸²⁻⁸⁴.

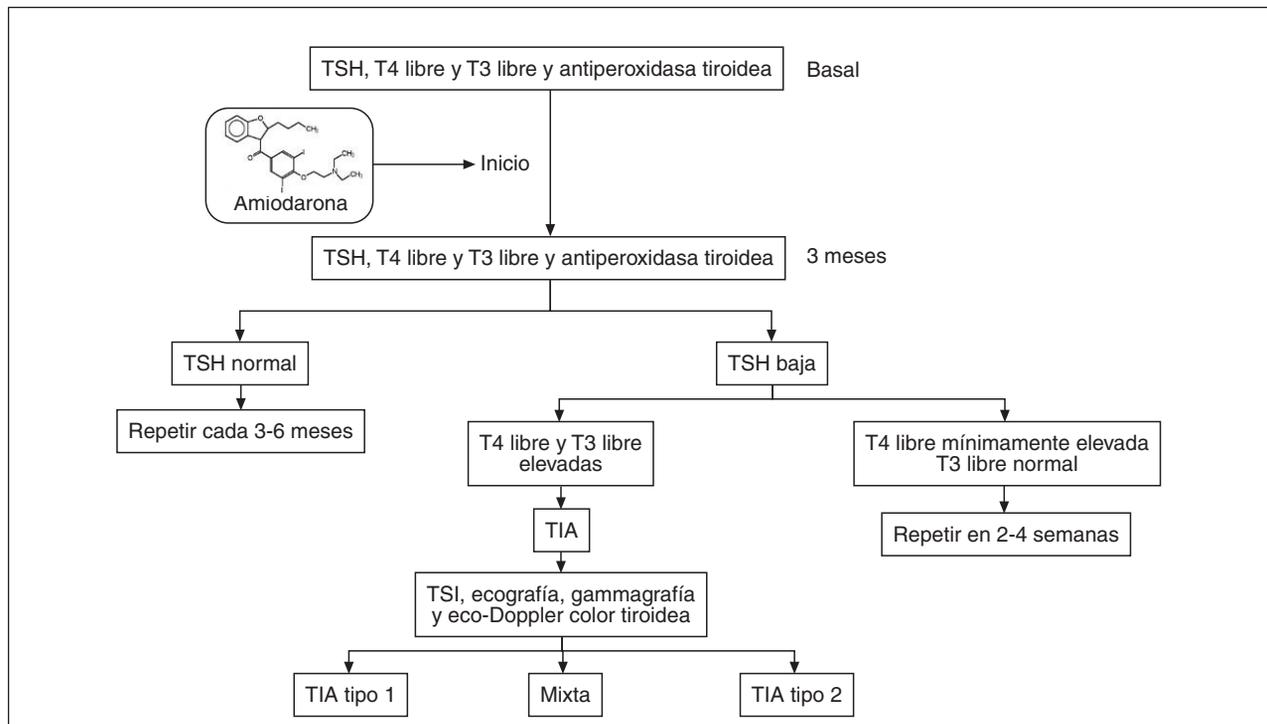


Fig. 4. Estrategia diagnóstica de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA). T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TSH: tirotropina; TSI: anticuerpos contra el receptor de TSH.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) tiroidea tiene un escaso papel en el diagnóstico de la TIA. Aunque la PAAF puede descubrir un daño folicular en los tiroides con TIA tipo 2, la mayoría de los autores no recomienda su uso sistemático para el diagnóstico de TIA⁶. Sin embargo, su uso podría estar indicado en caso de nodularidad tiroidea para excluir malignidad.

La captación de yodo radiactivo en las primeras 24 h (RAIU) puede ser baja, normal o elevada en la TIA tipo 1 mientras que en la tipo 2 es baja o indetectable^{75,108}. La diferente capacidad de captación del radioyodo en la tipo 1 podría estar relacionada con la ingesta habitual de yodo. Mientras que en las zonas con aporte de yodo insuficiente la captación sería normal o elevada, en las zonas con aporte suficiente o elevado la captación sería baja¹⁰⁸.

La eco-Doppler color de flujo (EDCF) puede estimar cuantitativamente el flujo sanguíneo tiroideo. El empleo de la EDCF tiroidea se ha mostrado como una herramienta eficaz en la mayoría (un 80%) de los casos para distinguir ambas formas de TIA^{83,109-111}. Mientras que en la TIA tipo 1 la vascularización tiroidea está aumentada al ser una glándula hiperfuncionante, en la tipo 2 no hay patrón de vascularización o es mínimo, como ocurre en otras formas de tiroiditis o en pacientes eutiroides en tratamiento con amiodarona¹⁰⁹. Aunque se ha descrito una concordancia entre el patrón de la RAIU y la EDCF en los dos tipos de TIA, en un 7% de los casos hay discordancia, que probablemente corresponda a las formas mixtas¹¹⁰. En las zo-

nas con aporte adecuado o elevado de yodo donde la RAIU es consistentemente baja independientemente del tipo de TIA, la EDCF es un método útil y rápido para diferenciar ambos tipos de TIA¹¹⁰.

Tratamiento médico

El tratamiento de la TIA en la mayoría de las ocasiones es incluso más difícil que el diagnóstico, aunque se ha descrito una remisión espontánea en el 20% de los casos, generalmente en las formas moderadas de tirotoxicosis^{83,112}.

Inicialmente se debe valorar la necesidad o no de suspender la amiodarona. En ocasiones no es posible retirar el fármaco, ya que el paciente puede tener resistencia a otros antiarrítmicos o porque se ha conseguido un adecuado control de arritmias potencialmente mortales, como la taquicardia y la fibrilación ventricular⁶. Debido a su vida media tan prolongada, su retirada no se acompaña de efectos beneficiosos inmediatos¹². Por otro lado, dada la capacidad de la amiodarona para inhibir la conversión de T4 a T3, su efecto bloqueador beta y el antagonismo del receptor de T3, su retirada puede exacerbar los síntomas del hipertiroidismo y, por tanto, la enfermedad cardíaca subyacente^{8,30,45}. En los casos en que se suspenda la amiodarona es imprescindible asociar bloqueadores beta, ya que el efecto seudoinhibitorio beta de la amiodarona suele pasar a los 2 días, y por lo tanto puede empeorar significativamente el cuadro cardioló-

gico. Algunos pacientes han sido controlados satisfactoriamente sin la necesidad de retirar la amiodarona^{83,113}. Otros autores no han encontrado diferencias en el resultado terapéutico de la tirotoxicosis entre los pacientes a quienes se suspendió la amiodarona y los que siguieron con ella¹¹². Por último, la sobrecarga de yodo proveniente del metabolismo de la amiodarona puede reducir la capacidad de captación de radioyodo en el caso de ser necesario para tratamiento definitivo de la enfermedad subyacente en la TIA tipo 1. Debido a todas estas consideraciones parece razonable retirar la amiodarona cuando sea posible, fundamentalmente en la TIA tipo 1, y sobre todo en las arritmias que no comprometan la vida del paciente.

La identificación de los diferentes tipos de TIA es importante con la finalidad de optimizar el tratamiento y, de esta manera, mejorar el pronóstico.

TIA tipo 1

El objetivo terapéutico en los pacientes con TIA tipo 1 es inhibir la organificación del yodo y la síntesis de hormonas tiroideas. Estos pacientes generalmente responden al tratamiento con tionamidas (fig.5). Debido a la carga intratiroidea de yodo proveniente del metabolismo de la amiodarona, la respuesta a tionamidas suele ser lenta (3-5 meses) y las dosis requeridas elevadas (40-80 mg/día de metimazol [MMI] y 600-800 mg/día de propiltiouracilo [PTU])^{6,21}, con el consiguiente mayor riesgo de efectos adversos¹¹⁴. Algunos autores han recomendado las tionamidas como primera línea terapéutica independientemente del tipo de TIA, al menos en las zonas con adecuado aporte de yodo¹¹².

Aunque se ha recomendado retirar la amiodarona siempre que se pueda, su continuidad no parece influir negativamente en la respuesta terapéutica a las tionamidas¹¹². Por otro lado, la TIA tipo 1 raramente responde espontáneamente a la suspensión de la amiodarona¹¹⁵. Se debería mantener las tionamidas tanto si se continúa como si se suspende el tratamiento con amiodarona. Si el paciente continúa con el antiarrítmico, el tratamiento con tionamidas debería prolongarse hasta que se normalizase la yoduria, hecho que generalmente ocurre tras 6-18 meses. Después de ese período se puede ir reduciendo la dosis de tionamidas. En los pacientes anticoagulados es preciso monitorizar más frecuentemente la coagulación debido a que la tirotoxicosis potencia el efecto de la warfarina¹¹⁶.

En los pacientes en que no se consigue un adecuado control de la función tiroidea con tionamidas durante 2-3 meses, se puede asociar perclorato potásico. Este fármaco inhibe la captación tiroidea del yodo y, por tanto, reduce la sobrecarga intratiroidea de yodo¹¹⁷. La dosis habitualmente empleada es de 1 g/día durante 15-45 días^{21,96,118,119}. La utilización de perclorato durante menos de 10 días se asocia a una alta incidencia de recidiva de la tirotoxicosis¹²⁰. El tratamiento combinado con MMI y perclorato potásico se ha mostrado

más eficaz que el tratamiento con MMI en monoterapia, con lo que se obtiene la normalización de la función tiroidea en 15-90 días^{21,118}. El perclorato potásico se suspende cuando se haya conseguido el eutiroidismo, generalmente después de 45 días⁶. Este fármaco se ha asociado a efectos adversos graves como agranulocitosis, anemia aplásica y síndrome nefrótico hasta en el 2-3% de los pacientes^{21,121,122}. Estos efectos adversos son más frecuentes cuando se emplean dosis superiores a 1 g/día y durante más de 45 días^{21,121-123}. Por ello actualmente se recomienda monitorizar periódicamente (cada 2 semanas) el recuento leucocitario y de hematíes en los pacientes tratados con tionamidas y perclorato potásico con la finalidad de detectar precozmente una posible anemia o agranulocitosis^{6,7}.

El litio tiene la capacidad de inhibir la síntesis y la liberación de hormonas tiroideas y se ha mostrado eficaz y seguro para controlar la tirotoxicosis en pacientes que no toleran o no responden a las tionamidas¹²⁴. El tratamiento combinado con litio y tionamidas también ha sido efectivo en pacientes con TIA severa o resistente al tratamiento convencional con tionamidas^{125,126}. La asociación de litio (900-1.350 mg/día durante 4-6 semanas) y PTU (300 mg/día) fue más eficaz que el PTU solo para reducir el tiempo de normalización de la función tiroidea¹²⁵.

Con el propósito de reducir rápidamente la concentración de hormonas tiroideas circulantes en situaciones críticas para el paciente se ha utilizado y, en algún caso con éxito, la plasmaféresis^{127,128}. Sin embargo, el beneficio es transitorio y puede acompañarse de un empeoramiento de la TIA^{129,130}.

El tratamiento con radioyodo no siempre es viable en pacientes con TIA tipo 1 debido a que el elevado contenido tiroideo de yodo aportado por la amiodarona inhibe su captación. El hecho de que la administración de TSH exógena aumente la captación tiroidea de yodo¹³¹ ha hecho que algunos autores hayan propuesto la utilización de TSH humana recombinante (rhTSH) previamente a la administración del radioyodo en los pacientes con TIA⁶. Cuando la captación tiroidea de yodo es suficiente, se puede tratar al paciente con dosis terapéutica de yodo radiactivo^{103,132,133}. Además, este tipo de terapia permite la reintroducción de la amiodarona para el control de las taquiarritmias en los pacientes con historia previa de TIA, ya que se ha mostrado útil y seguro para prevenir su recurrencia^{132,134}.

TIA tipo 2

Algunos pacientes con tirotoxicosis leve y oligosintomática pueden no requerir tratamiento específico ya que en muchas ocasiones tienen una recuperación espontánea de la función tiroidea^{83,112}. A diferencia de lo recomendado en la TIA tipo 1, en ocasiones no es necesario suspender la amiodarona, ya que algunos autores han observado un adecuado control con glucocorticoides a pesar de continuar el tratamiento antia-

rrítmico, incluso en las recurrencias^{7,82,135}. Cuando sea necesario instaurar tratamiento farmacológico específico, hoy día los esteroides son el tratamiento de elección^{103,136,137}. Los esteroides son eficaces debido a que inhiben la D1, estabilizan la membrana y tienen efectos directos antiinflamatorios e inmunosupresores en el tiroides^{103,138,139}. La dosis habitualmente empleada es de 40-60 mg/día de prednisona durante 1 o 2 meses^{103,136}. Con esta dosis se observa mejoría clínica en la primera semana de tratamiento. La recidiva tras la suspensión de los esteroides indicaría la necesidad de reinstaurar el tratamiento⁶. Recientemente algunos autores han propuesto el tratamiento combinado con esteroides y tionamidas como tratamiento de primera elección en la TIA tipo 2¹⁴⁰.

El empleo de agentes colecistográficos orales se ha mostrado eficaz y seguro en el tratamiento de la TIA tipo 2. Estos agentes actúan mediante la inhibición de la D1 con la consiguiente reducción de la concentración sérica de T3 libre, inhibición de la captación tisular de las hormonas tiroideas e inhibición de su síntesis y liberación¹⁴¹⁻¹⁴³. Los agentes de contraste yodados habitualmente empleados son ácido iopanoico (1 g/día), ipodato sódico (0,5 g/día) y tiropanoato sódico (0,5-1 g/día). Al igual que los esteroides, son capaces de normalizar la función tiroidea en pacientes con TIA tipo 2; sin embargo, los esteroides son más eficaces para reducir el tiempo de normalización de la función tiroidea (43 frente a 223 días)¹⁴⁴. Por último, la combinación de agentes colecistográficos orales con tionamidas (MMI o PTU) se ha mostrado eficaz y segura en la TIA tipo 2 sin la necesidad de utilizar esteroides¹⁴⁵.

Cuando se resuelve la tirotoxicosis, estos pacientes pueden desarrollar un hipotiroidismo transitorio o permanente^{6,7,34}. En este caso se deberá valorar la necesidad o no de tratamiento continuado con LT₄.

Formas mixtas

En los pacientes con formas mixtas de TIA, la triple terapia con tionamidas, perclorato potásico y esteroides constituye una adecuada opción terapéutica^{6,82}. Una alternativa terapéutica consistiría en la administración conjunta de MMI (40 mg/día) y prednisona (40 mg/día), y reevaluar la función tiroidea a las 2 semanas. Si la T3 libre se normaliza, se suspende el MMI y se ajusta la dosis de prednisona; esta respuesta indica el diagnóstico de TIA tipo 2. Si la T3 libre permanece elevada, se suspende la prednisona y se continúa con MMI, y hay que considerar la tiroidectomía urgente si el paciente se deteriora clínicamente.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es una buena alternativa para los casos de TIA resistente al tratamiento médico o cuando no se puede emplear el radioyodo por la falta de captación tiroidea en la TIA tipo 1^{92,99,100,146-148} (tabla 2). Sin embargo, estos pacientes no son candi-

TABLA 2. Principales indicaciones de la tiroidectomía en la tirotoxicosis inducida por amiodarona¹⁵⁰

Necesidad de amiodarona para controlar la arritmia
Resistencia al tratamiento médico antitiroideo
Deterioro de la función cardíaca
Sintomatología tirotóxica severa
Necesidad de retirar antitiroideos
Necesidad de tratamiento definitivo para el paciente

datos óptimos a la cirugía por la coexistencia de tirotoxicosis y enfermedad cardíaca subyacente. Estos factores aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria. En las principales series quirúrgicas la relación varón:mujer es de 3:1 y la mayoría (80%) de los pacientes presentan una TIA tipo 2. Es posible que esto pueda estar relacionado con una forma de presentación más aguda o severa de la TIA tipo 2, que sea más resistente al tratamiento médico o, simplemente, que se trate de series quirúrgicas realizadas en zonas con aporte elevado de yodo donde la prevalencia de la TIA tipo 2 es más alta^{149,150}.

La administración de un ciclo corto de ácido iopanoico (1 g/día durante 10-15 días) previo a la cirugía puede ser útil para controlar de forma rápida la tirotoxicosis antes del tratamiento quirúrgico^{143,151}. Si es preciso usar bloqueadores beta se emplearán en dosis bajas por el efecto sumatorio que presentan con la amiodarona. Con el propósito de reducir el riesgo quirúrgico de la tiroidectomía en los pacientes graves se ha propuesto el empleo de anestesia local¹⁵²⁻¹⁵⁴. Para evitar futuras recidivas se recomienda realizar una tiroidectomía total o casi total, pero no subtotal^{99,100,115,146}. La tasa de morbilidad y mortalidad es superior a la obtenida en las tiroidectomías realizadas por otras indicaciones y están relacionadas con comorbilidad cardiovascular y gran riesgo quirúrgico¹⁵⁰.

Estrategia diagnóstica y terapéutica

La estrategia diagnóstica y terapéutica de la TIA ha sido revisada en los últimos años^{5-7,82,101,155-161} (figs. 4 y 5).

Al igual que en el HIA, inicialmente se recomienda cuantificar las concentraciones séricas de TSH, T4 libre y T3 libre así como anticuerpos antiperoxidasa tiroidea antes y a los 3 meses de iniciar el tratamiento con amiodarona. Si tras ese período la TSH es normal, se repiten estas determinaciones cada 3-6 meses. Si la TSH está suprimida, la T4 libre está mínimamente elevada y la T3 libre es normal, se recomienda repetir las pruebas de función tiroidea en 2-4 semanas. Si la TSH está suprimida y la T4 libre y la T3 libre están elevadas, se establece el diagnóstico de TIA. En ese momento se deberá valorar la necesidad o no de suspender la amiodarona en función de la enfermedad cardíaca subyacente y la posibilidad de utilizar otros antiarrítmicos. Para identificar el tipo de TIA se recomienda realizar EDCF tiroidea, ecografía y gammagrafía tiroideas y completar el estudio inmunológico con determinación de TSI.

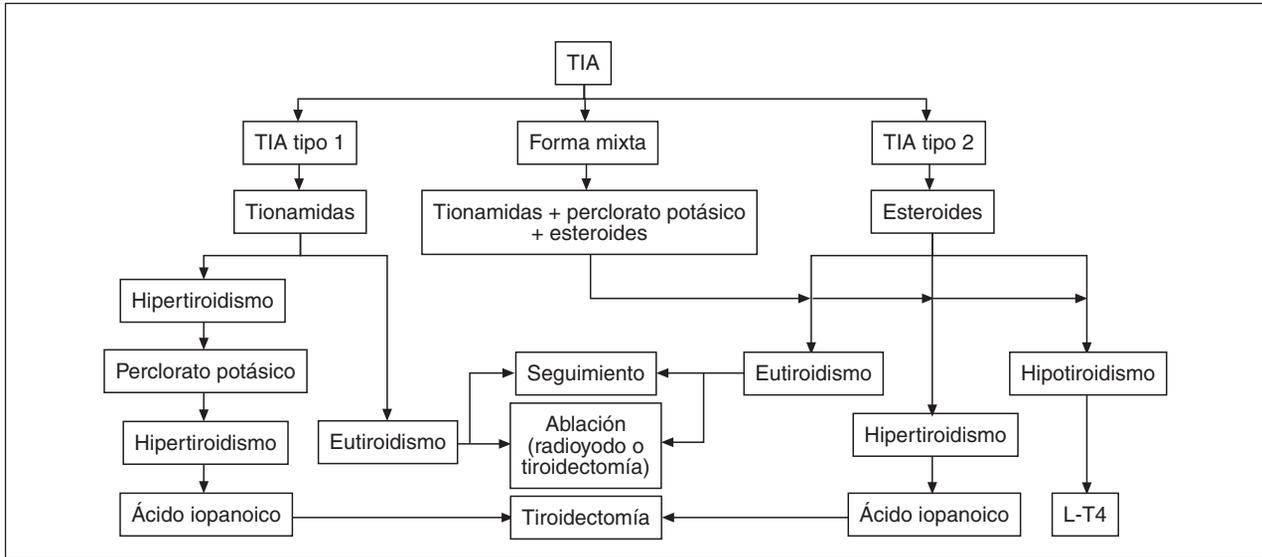


Fig. 5. Estrategia terapéutica de las diferentes formas de tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA). LT₄: levotiroxina.

Si los estudios indican una TIA tipo 1 se iniciará tratamiento con tionamidas (MMI, 40-80 mg/día, o PTU, 400-800 mg/día) durante 2-3 meses. Si tras ese período persiste la tirotoxicosis, se añadirá perclorato potásico (0,2-1 g/día durante 2-8 semanas) hasta que se normalice la función tiroidea. Una vez alcanzado el eutiroidismo y, sobre todo, en los casos en que se haya mantenido la amiodarona o pueda ser necesario volver a introducirla, se debería optar por un tratamiento definitivo de la tirotoxicosis. Cuando el exceso de yodo se ha controlado y la captación tiroidea de yodo es la adecuada, se puede tratar al paciente con radioyodo como tratamiento definitivo. En caso contrario, se debería realizar una tiroidectomía como tratamiento definitivo con preparación previa con ácido iopanoico. La cirugía tiroidea también estaría indicada en los casos en que la tirotoxicosis sea resistente al tratamiento médico (fig. 5).

Si el estudio establece el diagnóstico de una TIA tipo 2, se iniciará tratamiento con glucocorticoides (prednisona, 40-60 mg/día durante 1-3 meses), con una reducción lenta y gradual para disminuir al máximo la posibilidad de una recidiva de la tirotoxicosis. Se intentará retirar la amiodarona cuando sea posible. Tras conseguir el eutiroidismo se debería observar periódicamente la función tiroidea para detectar precozmente la aparición de un hipotiroidismo. En caso de que el hipotiroidismo persista, se debería iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con LT₄. Si no se puede retirar la amiodarona y la tirotoxicosis fuese resistente al tratamiento médico, se debería considerar la tiroidectomía con preparación previa con ácido iopanoico (fig. 5).

Cuando los resultados de las pruebas diagnósticas indican una forma mixta de TIA, se recomienda iniciar una triple terapia con tionamidas, perclorato potásico

y esteroides. Si se consigue el eutiroidismo, se procede a la observación periódica de la función tiroidea. En caso de persistencia de la tirotoxicosis, se procedería a realizar una tiroidectomía con preparación previa con ácido iopanoico (fig. 5).

En la práctica clínica es importante clasificar a los pacientes con TIA según su gravedad clínica en leve, moderada y grave para adecuar el tratamiento en función de ella. Por ejemplo, la TIA tipo 1 leve puede controlarse de forma ambulatoria y puede ser suficiente el tratamiento con tionamidas y bloqueadores beta; en la TIA moderada puede ser necesario asociar perclorato, y en la TIA severa con deterioro cardiovascular sería obligatorio el ingreso en UCI y realizar un tratamiento agresivo con tionamidas, bloqueadores beta, perclorato, ácido iopanoico y glucocorticoides.

CONCLUSIONES

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico ampliamente utilizado que tiene múltiples efectos en la fisiología tiroidea debido a sus propiedades intrínsecas y a los efectos del yodo contenido en su molécula. Aunque un elevado porcentaje de los pacientes tratados con amiodarona desarrolla modificaciones en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, menos de la cuarta parte suele desarrollar disfunción tiroidea clínica, en forma de hipotiroidismo o hipertiroidismo. La enfermedad tiroidea subyacente y el aporte habitual de yodo pueden determinar el tipo y el grado de disfunción tiroidea. El mecanismo probablemente más implicado en la patogenia del HIA es la incapacidad del tiroides para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff inducido por el exceso del aporte de yodo en un tiroides con autoinmunidad tiroidea preexistente. Mientras que

el diagnóstico y el tratamiento del HIA son sencillos, esto no ocurre con la TIA. Sólo la elevación sérica de la fracción libre de T4 y T3, junto con la depresión de la TSH, establece el diagnóstico de TIA. La distinción clínica de la TIA en tipo 1 (tirototoxicosis inducida por yodo) y tipo 2 (tiroiditis destructiva farmacológica) es de utilidad desde el punto de vista terapéutico, si bien hay formas mixtas que deben ser tratadas de forma diferente. El empleo de la EDCF tiroidea puede ayudar a diferenciar ambos tipos. Mientras que la TIA tipo 1 responde al tratamiento con tionamidas solas o en combinación con perclorato potásico, la TIA tipo 2 lo hace a esteroides. La tiroidectomía, previa preparación con ácido iopanoico, es una buena opción terapéutica en los casos en que no se pueda retirar la amiodarona, si bien la morbimortalidad es más elevada que en otras indicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Reiffel JA, Estes NA 3rd, Waldo AL, Prystowsky EN, Di Bianco R. A consensus report on antiarrhythmic drug use. *Clin Cardiol.* 1994;17:103-16.
- 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;160:1741-8.
- Harris L, McKenna EJ, Rowland E, Holt DW, Storey GCA, Krinkle DM. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation.* 1983;67:45-51.
- Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:791-8.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.* 1997;126:63-73.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Rev.* 2001;22:240-54.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118:706-14.
- Rao RH, McReady VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:563-8.
- Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgrad Med J.* 1986;62:909-14.
- Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem.* 1989;35:1882-7.
- Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J.* 1983;106:788-97.
- Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9:136-56.
- Greene HL, Graham EL, Werner JA, Sears GK, Gross BW, Gorham JP, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2:1114-28.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 2000;913:20.
- Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:77-82.
- Dorge H, Schoendube FA, Schoberer M, Stellbrink C, Voss M, Messmer BJ. Intraoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1358-62.
- Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1999;341:871-8.
- Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, Kuch J, Nartowicz E, Smielak-Korombel J, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1056-62.
- Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:1711-8.
- Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Dedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333:493-8.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res.* 1987;26:158-71.
- Desai AD, Chun S, Sung RJ. The role of intravenous amiodarone in the management of cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med.* 1997;127:294-303.
- Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation.* 1995;92:3264-72.
- Sanmarti A, Permanyer-Miralda G, Castellanos JM, Foz-Sala M, Galard RM, Soler-Soler J. Chronic administration of amiodarone and thyroid dysfunction. A follow up study. *Am Heart J.* 1984;108:1262-8.
- Gómez JM, Cerquier A, Pérez-Ayuso MJ, Gausi C, Soler J. Tiroides y amiodarona (II). Disfunción tiroidea en pacientes en tratamiento prolongado con amiodarona. *Med Clin (Barc).* 1985;84:384-7.
- García-Mayor RV, Gómez Sobreira M, Batista J, Moreiras M, Lázaro J, Álvarez Gandara D. Disfunción tiroidea clínica en pacientes tratados crónicamente con amiodarona. *Rev Esp Cardiol.* 1990;43:227-30.
- Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:175-83.
- Safran M, Fang SL, Bambini G, Pinchera A, Martino E, Braverman LE. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. *Am J Med Sci.* 1986;29:136-41.
- Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol.* 1990;30:588-95.
- Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22:257-64.
- Paradis P, Lambert C, Rouleau J. Amiodarone antagonizes the effects of T3 at the receptor level: an additional mechanism for its in vivo hypothyroid-like effects. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69:865-70.
- Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology.* 1994;134:2277-82.
- Beddows SA, Page SR, Taylor AH, McNerney R, Whitley GSJ, Johnstone AP, et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol.* 1989;38:4397-403.

34. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med.* 1993;153:886-92.
35. Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, Salzano S, Bogazzi F, Fenzi G, et al. Iodine excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology.* 2000;141:598-605.
36. Monteiro E, Galvão-Teles A, Santos ML, Mourão I, Correia MJ, Lopo Tuna J, et al. Antithyroid antibodies as an early marker for thyroid disease induced by amiodarone. *Br Med J.* 1986;292:227-8.
37. Safran M, Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Balzano S, Pinchera A, et al. Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies. *BMJ.* 1988;297:456-7.
38. Loviselli A, Bartalena L, Balzano S, Aghini-Lombardi F, Sica V, Pilosu R, et al. Absence of serum thyroid hormone autoantibodies in patients chronically treated with amiodarone. *J Endocrinol Invest.* 1988;11:323-5.
39. Hall R, Lazarus JH. Changing iodine intake and the effect of thyroid disease. *Br Med J.* 1987;294:721-2.
40. Sundick RS, Herdegen DM, Brown TR, Bagchi N. The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. *Endocrinology.* 1987;120:2078-84.
41. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med.* 1994;154:2722-6.
42. Tedelind S, Larsson F, Johanson C, Van Beeren HC, Wiersinga WM, Nystrom E, et al. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate- and iodine-independent mechanism. *Endocrinology.* 2006;147:2936-43.
43. Van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology.* 1996;137:2807-14.
44. Disatnik MH, Shainberg A. Regulation of beta-adrenoceptors by thyroid hormone and amiodarone in rat myocardial cells in culture. *Biochem Pharmacol.* 1991;41:1039-44.
45. Hartong R, Wiersinga WM, Plomp TA. Amiodarone reduces the effect of T3 on beta adrenergic receptor density in rat heart. *Horm Metab Res.* 1990;22:85-9.
46. Krenning EP, Docter R, Bernard B, Visser T, Hennemann G. Decreased transport of thyroxine (T4), 3,3',5-triiodothyronine (T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett.* 1982;140:229-33.
47. Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgrad Med J.* 1986;62:909-14.
48. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med.* 1984;101:28-34.
49. Seminara SB, Daniels GH. Amiodarone and the thyroid. *Endocr Pract.* 1998;4:48-57.
50. Jonckheer MH, Blockx P, Broeckaert I, Cornette C, Beckers C. 'Low T3 syndrome' in patients chronically treated with an iodine-containing drug, amiodarone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1978;9:27-35.
51. Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1986;58:981-6.
52. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, Manfredi C, Berti S, Ravani M, et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:275-80.
53. Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:997-1001.
54. Ananthakrishnan S, Peterfreund GL, Lee SL. Trends over 18 months of serum levels in patients receiving amiodarone therapy in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. 88th Annual Meeting of the Endocrine Society; 2006. p. 3-578.
55. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19:1548-54.
56. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. Enhanced susceptibility to iodine myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;32:515-21.
57. Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JL. The temporary nature of the inhibition action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology.* 1949;45:504-13.
58. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:1-20.
59. Martins MC, Lima N, Knobel M, Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jod Basedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J Endocrinol Invest.* 1989;12:239-44.
60. Galofre JC, Garcia-Mayor RVG, Fluiters E, Fernandez-Calvet, Rego A, Paramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidol Clin Exp.* 1994;6:49-54.
61. Díez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol.* 2002;57:M315-20.
62. Carle A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:21-8.
63. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991;91:507-11.
64. Vanina B, Delay M, Vigreux P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther.* 2006;13:315-9.
65. Amico JA, Richardson V, Alpert B, Klein I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med.* 1984;144:487-90.
66. Trifanescu R, Fica S, Barbu C, Vartej I, Ursu H, Bunghez R, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in cardiac patients from areas with iodine deficiency. *Rom J Intern Med.* 2004;42:595-605.
67. Jonckheer MH. Amiodarone and the thyroid gland. A review. *Acta Cardiol.* 1981;36:199-205.
68. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M, Ceccarelli C, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:227-37.
69. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:175-83.
70. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:116-30.
71. Bach-Huynh TG, Jonklaas J. Thyroid medications during pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28:431-41.
72. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS, Ferguson WR, Postlethwaite W, Sheridan B, et al. Amiodarone-induced hypothyroidism. A common complication of prolonged therapy: a report of eight cases. *Arch Intern Med.* 1985;145:1016-9.

73. Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, Dalldorf FG, Utiger RD, Foster J. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am J Med.* 1984;77:751-4.
74. Belfiore A, Runello F, Sava L, La Rosa G, Vigneri R. Thyroglobulin release after graded endogenous thyrotropin stimulation in man: lack of correlation with thyroid hormone response. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:974-8.
75. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988;119:167-73.
76. Van Dam EW, Prummel MF, Wiersinga WM, Nikkels RE. Treatment of amiodarone-induced hypothyroidism with potassium perchlorate. *Neth J Med.* 1993;42:21-4.
77. Martino E, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Lenziardi M, Morabito S, Baschieri L, et al. Short term administration of potassium perchlorate restores euthyroidism in amiodarone iodine-induced hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:1233-6.
78. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1990;113:553-5.
79. De Catte L, De Wolf D, Smitz J, Bougateg A, De Schepper J, Foulon W. Fetal hypothyroidism as a complication of amiodarone treatment for persistent fetal supraventricular tachycardia. *Prenat Diagn.* 1994;14:762-5.
80. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology.* 2003;49:316-23.
81. Martino E, Macchia E, Aghini-Lombardi F, Antonelli A, Lenziardi M, Concetti R, et al. Is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis (AIT)? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;24:627-33.
82. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3-8.
83. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:33-8.
84. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, Spielman SR, Rotmensch HR, Greenspan AM, et al. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med.* 1985;78:443-50.
85. Fragu P, Schlumberger M, Davy JM, Slama M, Berdeaux A. Effects of amiodarone therapy on thyroid iodine content as measured by x-ray fluorescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:762-9.
86. Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, Boyages SC. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:89-98.
87. Wiersinga WM. Towards an animal model of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:15-7.
88. Sato K, Miyakawa M, Eto M, Inaba T, Matsuda N, Shiga T, et al. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocr J.* 1999;46:443-51.
89. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:423-7.
90. Savoie JC, Massin JP, Thomopoulos P, Leger F. Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:685-91.
91. Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid.* 1995;5:177-83.
92. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W, Esselstyn CB Jr. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery.* 1993;114:1114-9.
93. Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, Sau F, Valentino L, Mandas A, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:55-63.
94. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and a review of the literature. *Postgrad Med J.* 1980;56:356-8.
95. Bogazzi F, Dell'Unto E, Tanda ML, Tomisti L, Cosci C, Aghini-Lombardi F, et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone-induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:694-9.
96. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA, Chosich N, Harper RW, Stockigt JR. Amiodarone-induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate. *Aust N Z J Med.* 1988;18:37-44.
97. Mechlis S, Lubin E, Laor J, Margalot M, Strasberg B. Amiodarone-induced thyroid gland dysfunction. *Am J Cardiol.* 1987;59:833-5.
98. Balzano S, Sau F, Bartalena L, Ruscazio M, Balestrieri A, Cherchi A, et al. Diagnosis of amiodarone-iodine-induced thyrotoxicosis (AIIT) associated with severe nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest.* 1987;10:589-91.
99. Brennan MD, Van Heerden JA, Carney JA. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): experience with surgical management. *Surgery.* 1987;102:1062-7.
100. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, Joris J, Hennen G. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: is there a place for surgery? *World J Surg.* 1993;17:622-6.
101. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:23-4.
102. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A, et al. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1424-7.
103. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2930-3.
104. Weissel M. Suppression of thyroglobulin secretion in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 1988;11:53-5.
105. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:643-8.
106. Brenta G, Schnitman M, Gurfinkiel M, Damilano S, Pierini A, Sinay I, et al. Variations of sex hormone-binding globulin in thyroid dysfunction. *Thyroid.* 1999;9:273-7.
107. Bambini G, Aghini-Lombardi F, Rosner W, Khan MS, Martino E, Pinchera A, et al. Serum sex hormone-binding globulin in amiodarone-treated patients. A marker for tissue thyrotoxicosis. *Arch Intern Med.* 1987;147:1781-5.
108. Martino E, Aghini-Lombardi F, Lippi F, Baschieri L, Safran M, Braverman LE, et al. Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 1985;26:1402-7.
109. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 1997;7:541-5.
110. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Aghini-Lombardi F, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with

- amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:635-40.
111. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Intern Med J.* 2003;33:420-6.
 112. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation.* 2002;105:1275-7.
 113. Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J.* 1994;72:266-8.
 114. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:225-47.
 115. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart.* 1998;79:121-7.
 116. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:107-13.
 117. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev.* 1998;50:89-105.
 118. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Baschieri L, Braverman LE, et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest.* 1986;9:201-7.
 119. Reichert LJ, De Rooy HA. Treatment of amiodarone induced hyperthyroidism with potassium perchlorate and methimazole during amiodarone treatment. *BMJ.* 1989;298:1547-8.
 120. De Weweire A, Unger P, Delwiche F, Unger J. Failure to control hyperthyroidism with a thionamide after KClO₄ withdrawal in a patient with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 1987;10:529-30.
 121. Johnson RS, Moore WG. Fatal aplastic anaemia alter treatment of tirotoxicosis with potassium perchlorate. *Br Med J.* 1961;1:1369-71.
 122. Trotter WR. The relative toxicity of antithyroid drugs. *J New Drugs.* 1962;2:333-43.
 123. Barzilai D, Sheinfeld M. Fatal complications following the use of potassium perchlorate in tirotoxicosis. *Isr J Med Sci.* 1988;2:453-6.
 124. Ng YW, Tiu SC, Choi KI, Chan FKW, Choi CH, Kong PS, et al. Use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J.* 2006;12:254-9.
 125. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1997;102:454-8.
 126. Boeving A, Cubas ER, Santos CM, Carvalho GA, Graf H. Use of lithium carbonate for the treatment of amiodarone-induced tirotoxicosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49:991-5.
 127. Uzzan B, Pussard E, Leon A, Bekhechi D, Krivitzky A, Modigliani E, et al. The effects of plasmapheresis on thyroid hormone and plasma drug concentrations in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31:371-2.
 128. Camarero V, Lata L, Ruiz E, Torres G. Plasmapheresis in amiodarone-induced hyperthyroidism. *Nefrologia.* 2006;26:145.
 129. Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Fosella PV, Grasso L, Pinchera A, Braverman LE, et al. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:823-6.
 130. Samaras K, Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:365-8.
 131. Leger AF, Massin JP, Laurent MF, Vincens M, Auriol M, Helal OB, et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases. *Eur J Clin Invest.* 1984;14:449-55.
 132. Hermida JS, Jarry G, Tchong E, Moullart V, Arlot S, Rey JL, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to allow the reintroduction of amiodarone treatment in patients with a prior history of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.* 2004;116:345-8.
 133. Iskandar SB, Jordan RM, Peiris AN. Treating amiodarone-induced thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Tenn Med.* 2004;97:408-10.
 134. Hermida JS, Tchong E, Jarry G, Moullart V, Arlot S, Rey JL, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace.* 2004;6:169-74.
 135. Sato K, Shiga T, Matsuda N, Onoda N, Takano K, Hagiwara N, et al. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocr J.* 2006;53:531-8.
 136. Broussolle C, Ducottet X, Martin C, Barbier Y, Bornet H, Noel G, et al. Rapid effectiveness of prednisone and thionamides combined therapy in severe amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. Comparison of two groups of patients with apparently normal thyroid glands. *J Endocrinol Invest.* 1989;12:37-42.
 137. Bonnyns M, Sterling I, Renard M, Bernard R, Demaret B, Bourdoux P. Dexamethasone treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) with or without persistent administration of the drug. *Acta Cardiol.* 1989;44:235-43.
 138. Williams DE, Chopra IJ, Orgiazzi J, Solomon DH. Acute effects of glucocorticoids on thyroid activity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:354-61.
 139. Wimpfheimer C, Staubli M, Schadelin J, Studer H. Prednisone in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br Med J.* 1982;284:1835-6.
 140. Dietlein M, Schicha H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: therapeutic recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113:145-51.
 141. Chopra IJ, Huang TS, Hurd RE, Solomon DH. A study of cardiac effects of thyroid hormones: evidence for amelioration of the effects of thyroxine by sodium ipodate. *Endocrinology.* 1984;114:2039-45.
 142. Laurberg P. Multisite inhibition by ipodate of iodothyronine secretion from perfused dog thyroid lobes. *Endocrinology.* 1985;117:1639-44.
 143. Braga M, Cooper DS. Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1853-60.
 144. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Brogioni S, Dell'Unto E, Grasso L, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1999-2002.
 145. Chopra IJ, Baber K. Use of oral cholecystographic agents in the treatment of amiodarone-induced hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4707-10
 146. Farwell AP, Abend SL, Huang SK, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA.* 1990;263:1526-8.
 147. Claxton S, Sinha SN, Donovan S, Greenaway TM, Hoffman L, Loughhead M, et al. Refractory amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. *Aust N Z J Surg.* 2000;70:174-8.
 148. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg.* 2006;30:1957-61.

Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona

149. Franzese CB, Fan CY, Stack BC Jr. Surgical management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:565-70.
150. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg.* 2004;28:1083-7.
151. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P, Cosci C, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery.* 2002;132:1114-7.
152. Mehra A, Widerhorn J, Lopresti J, Rahimtoola SH. Amiodarone-induced hyperthyroidism: thyroidectomy under local anesthesia. *Am Heart J.* 1991;122:1160-1.
153. Klein SM, Greengrass RA, Knudsen N, Leight G, Warner DS. Regional anesthesia for thyroidectomy in two patients with amiodarone-induced hyperthyroidism. *Anesth Analg.* 1997;85:222-4.
154. Williams M, Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid.* 2002;12:523-5.
155. Lahera Vargas M, De Luis Roman D, Hervilla Ezquerra S, Maldonado Castro G, Zurita Sepúlveda P. Amiodarona y tiroideos. *Rev Clin Esp.* 1999;199:227-32.
156. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000;76:133-40.
157. Isidro ML, Ruano B, Álvarez P, Cordido F. Tirotoxicosis por amiodarona. ¿Está todo dicho? *Endocrinol Nutr.* 2001;48:249-51.
158. Rajeswaran C, Shelton RJ, Gilbey SG. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:579-85.
159. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:494-502.
160. Schuetz P, Eriksson U, Christ-Crain M, Zulewski H, Miller B. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2005;94:1397-401.
161. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H, Bartalena L, Martino E, Albino CC, et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol.* 2006;65:433-8.