

Tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA): un reto diagnóstico y terapéutico

Manuel García-Sáenz^{a,*}, Etual Espinosa-Cárdenas^a



Resumen

La tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) se presenta en 5-12% de los pacientes tratados con ese medicamento, tiene el potencial de exacerbar una enfermedad cardíaca, lo que incrementa la morbilidad o mortalidad de los pacientes. Existen 2 tipos de TIA, con mecanismos fisiopatológicos diferentes; es importante distinguir entre ellos ya que el tratamiento es diferente. Sin embargo esta distinción en ocasiones es complicada.

Se presenta el caso de una paciente de 81 años con antecedente de leucemia mieloide aguda, que cursó con aumento de volumen de cuello 48 h después de haber sido egresada por un cuadro de fibrilación auricular (FA) tratada con infusión de amiodarona. Bioquímicamente con tirotoxicosis y reaparición de la FA. Se sospechó de una TIA.

Para enfocar el tratamiento es indispensable distinguir entre los 2 tipos de tirotoxicosis inducida por amiodarona. El ultrasonido Doppler y el gammagrama tiroideo pueden ser útiles para establecer el diagnóstico. Se deben considerar las comorbilidades de los pacientes, así como los efectos secundarios al momento de establecer el tratamiento.

Palabras clave: Tirotoxicosis, amiodarona, tiroiditis.

Amiodarone-induced thyrotoxicosis (TIA): a diagnostic and therapeutic challenge

Abstract

Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) appears on the 5-12% of patients, it potentially can exacerbate a cardiac illness, leading to an increase in the morbidity/mortality of patients. Two types of AIT exist, each one with a different etiology. It is important to distinguish between them to be able to establish a treatment. However, sometimes it can be quite difficult.

Case Report: An 81 year-old woman, with a history of acute myeloid leukemia, showed up with thyroid enlargement at the ER. She was discharged 48 h earlier, after an atrial fibrillation (AF) episode which was controlled with amiodarone IV infusion. Because the biochemical diagnosis of thyrotoxicosis and reaparition of AF, an AIT was suspected.

To be able of distinguishing between the two types of AIT is essential to establish a treatment. The use of a thyroid doppler sonography and a thyroid scintigraphy is helpful. The comorbidities of the patient and the possible side effects should be taken into account when deciding the treatment

Key words: Thyrotoxicosis, amiodarone, thyroditis.

^aDepartamento de Endocrinología. Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Manuel García Sáenz.

Correo electrónico: manuel.gsm@hotmail.com.

Recibido: 19-febrero-2018. Aceptado: 09-julio-2018.

INTRODUCCIÓN

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico clase III caracterizado por un alto contenido de yodo, que con frecuencia es utilizado en el tratamien-

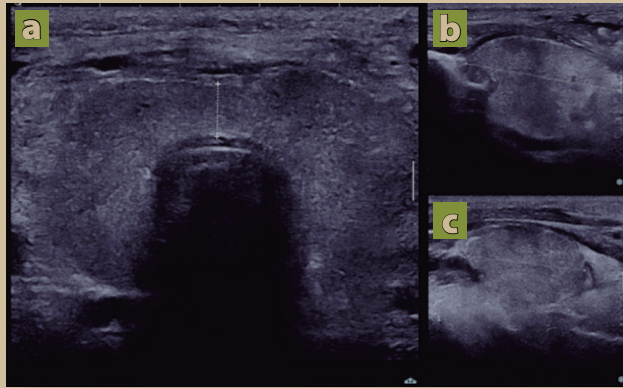


Figura 1. Ultrasonido con incremento de tamaño de glándula tiroides, engrosamiento del istmo, con patrón pseudonodular. **a)** Corte axial, **b)** sagital de lóbulo izquierdo y **c)** lóbulo derecho.

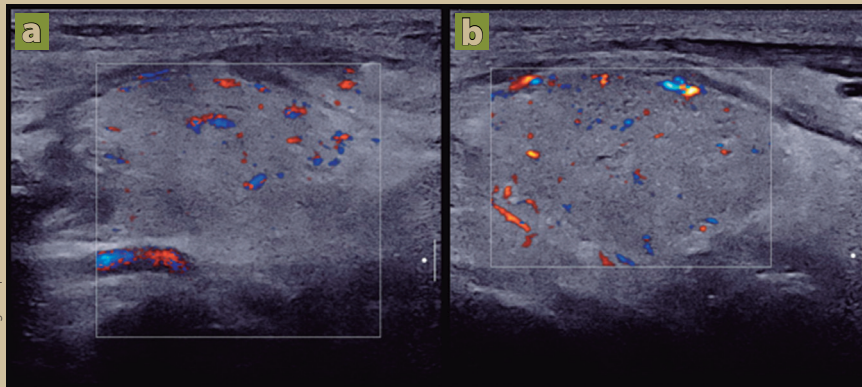


Figura 2. Ultrasonido modalidad Doppler-color, donde se observa disminución de la vascularidad en ambos lóbulos, tanto **a)** derecho, como **b)** izquierdo.

to de arritmias ventriculares y supraventriculares; sin embargo se asocia con disfunción tiroidea en un 15-20% de los pacientes^{1,2}. Cada molécula de amiodarona tiene una similitud estructural con las hormonas tiroideas y contiene 2 átomos de yodo, los cuales constituyen el 37.5% de su peso; una dosis de 200 mg de amiodarona equivalen a una ingesta de yodo 20-40 veces mayor de la recomendada diariamente para la población general³. Además, es un fármaco liposoluble con una vida media prolongada (promedio de 107 días), lo que permite que sus efectos persistan incluso meses después de suspenderlo⁴.

Los efectos adversos de la amiodarona sobre la función tiroidea son complejos y pueden ser el resultado del contenido de yodo, un efecto directo del fármaco o una combinación de ambos⁵. Los efectos pueden ser vistos de forma temprana a las pocas semanas después de su inicio, o meses después de suspenderlo⁶.

La tirototoxicosis inducida por amiodarona (TIA) tiene una prevalencia de 5-12% y es más frecuente en hombres. Este trastorno puede estar relacionado a un incremento en la síntesis de hormona tiroidea (tipo 1 [TIA 1]), más frecuentemente visto en zonas deficientes de yodo; o a una tiroiditis destructiva (tipo 2 [TIA 2]) que se presenta usualmente en áreas con suficiencia de yodo⁷.

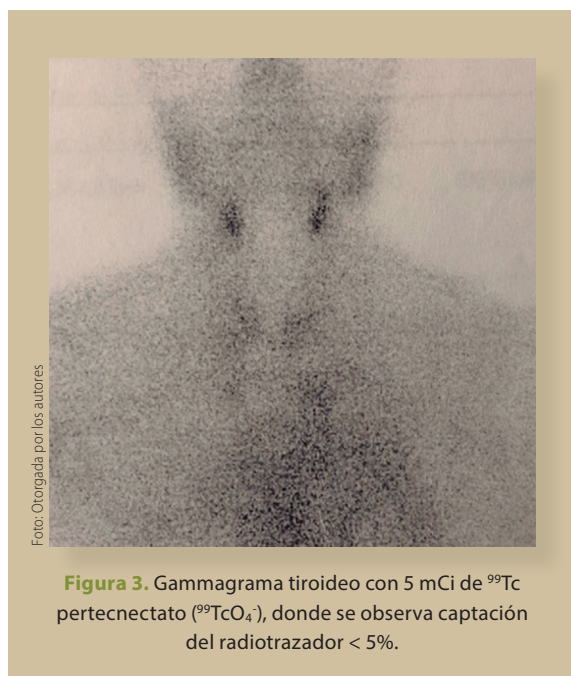
La TIA debe sospecharse en un paciente que tras el control de la arritmia cardíaca con amiodarona presenta reaparición de la misma, o aparición de un cuadro sugerente de angina, usualmente acompañadas con otros signos y síntomas de tirototoxicosis⁸. Después de confirmar bioquímicamente la tirototoxicosis, es muy importante definir el tipo de TIA, debido a que cada una de ellas tiene un tratamiento distinto. Sin embargo, en ocasiones esta distinción puede ser realmente complicada.

Presentamos el caso de una paciente con TIA

Tabla 1. Evaluación bioquímica inicial

Parámetro bioquímico	Valor medido	Valor de referencia
Sodio sérico	147 mEq/L	135-145 mEq/L
Potasio sérico	3.0 mEq/L	3.5-5 mEq/L
Glucosa	144 mg/dL	70-110 mg/dL
Creatinina	0.86 mg/dL	0.4-1.2 mg/dL
Calcio	9.9 mg/dL	8.5-10.2 mg/dL
Bilirrubinas totales	2.5 mg/dL	0-1.1 mg/dL
Bilirrubina directa	1.4 mg/dL	0-0.3 mg/dL
Leucocitos	3,500 /mL	4,600-10,200 /mL
Neutrófilos	1,000 /mL	1,500-7,000 /mL
Hemoglobina	11.4 g/dL	13-18 g/dL
Plaquetas	52,000 /mL	150,000-450,000 /mL
Tiroxina libre	3.9 ng/dL	0.93-1.7 ng/dL
Hormona estimulante de tiroides	0.1 mU/mL	0.3-4.2 mU/mL
Anticuerpos anti-TPO	1.65 UI/mL	<5.61 UI/mL
Anticuerpos anti-Tg	9.9 UI/mL	5-10 UI/mL
Tiroglobulina (Tg)	162 ng/mL	2.5-59.9 ng/mL

TPO: tiroperoxidasa.



tras la administración de amiodarona, en quién fue difícil distinguir la etiología; así como un resumen de los datos clínicos y de gabinete que pueden ser útiles en estos escenarios.

CASO CLÍNICO

Mujer de 81 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica tratada con enalapril, desde hace 2 años diagnosticada con leucemia mieloide aguda (LMA), en tratamiento paliativo con mercaptopurina, prednisona y danazol. Recientemente egresada de hospitalización, en la cual presentó un primer evento de taquicardia supraventricular (tipo fibrilación auricular [FA]) con compromiso hemodinámico y necesidad de cardioversión farmacológica con amiodarona; recibió un bolo intravenoso de 300 mg e infusión continua por 6 horas a una dosis de 1 mg/min, y posteriormente a 0.5 mg/min hasta completar 24 horas (dosis total de infusión de 900 mg). Se logró la reversión de la FA y fue dada de alta con amiodarona a una dosis de 400 mg al día vía oral.

Cuarenta y ocho horas después de ser egresada, presentó incremento progresivo de volumen en la región anterior del cuello, indolora, sin eritema, sin fiebre, sin referir palpitaciones u otra sintomatología; sin embargo, a la exploración física presentó taquicardia y un bocio grado III. Inicialmente se sospechó de proceso infiltrativo o absceso, por lo que se realizó ultrasonido de cuello, que mostró una tiroides con un incremento importante de tamaño, heterogénea y con pobre vascularidad en la modalidad Doppler vascular (**figuras 1 y 2**). Debido a estos hallazgos se solicitaron estudios de laboratorio, electrocardiograma y gammagrama con tecnecio ($^{99}\text{TcO}_4^-$) (**tabla 1 y figura 3**). Se encontró con incremento de T4 libre y supresión de hormona tiroestimulante (TSH); así como hipokalemia, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa y la afección de las 3 líneas celulares de la médula ósea. El electrocardiograma (ECG) mostró reaparición de la FA, y el gammagrama con ^{99}Tc una captación del radiotrazador < 5%. Es importante mencionar que contaba con un perfil tiroideo normal 6 meses previos.

Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de TIA, atribuyendo tanto la hipokalemia como la elevación de bilirrubinas al efecto del exceso de hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos e hígado, se suspendió la amiodarona y se inició tratamiento con betabloqueador. No pudo establecerse de forma precisa el tipo de TIA, debido a que presentaba características de ambas; sin embargo la

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre la tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) tipo 1 y 2

	TIA 1	TIA 2
Epidemiología	Áreas deficientes de yodo	Áreas suficientes de yodo
Enfermedad tiroidea subyacente	Presente	Ausente
Patogénesis	Yodo induce hipertiroidismo	Tiroiditis destructiva
Fase hipotiroidea	Ausente	Ocasionalmente presente
Anticuerpos antitiroideos	Presentes	Usualmente ausente
Ultrasonido tiroideo	Bocio	Bocio pequeño o tiroides normal
Ultrasonido Doppler-color	Vascularidad aumentada	Vascularidad reducida o ausente
Captación de radioyodo	Bajo, normal o aumentada	Baja o ausente
Remisión espontáneo	No	Posiblemente
Tratamiento	Tionamidas	Glucocorticoides

presencia de neutropenia moderada contraindicaba el uso de antitiroideos, por lo que sólo se incrementó la dosis de prednisona de 20 a 50 mg/día.

La FA revirtió. Un mes posterior al incremento de los esteroides se encontró con una mejoría en las pruebas de función tiroidea (TSH 0.2: mU/mL; T4L: 1.8 ng/dL), sugiriendo una TIA tipo 2.

DISCUSIÓN

La amiodarona es un fármaco de uso común que por su liposolubilidad puede acumularse en tejido adiposo, cardíaco y musculoesquelético, así como en la tiroides. Con el tratamiento crónico, las concentraciones plasmáticas y urinarias de yodo pueden ser hasta 40 veces mayores a lo normal, y su eliminación tarda de 50-100 días^{9,10}.

La disfunción tiroidea se reporta en 2-24% de los usuarios de amiodarona, este fármaco puede inducir hipotiroidismo (que ocurre típicamente entre 6-12 meses de tratamiento) como consecuencia de efecto de Wolf-Chaikoff o por una tiroiditis crónica autoinmune, inducidas por el exceso de yodo^{11,12}. Del mismo modo puede inducir tirotoxicosis, mayormente encontrada en áreas deficientes de yodo, y presentándose usualmente entre 4 meses a 3 años después del inicio de tratamiento o incluso después de suspender el fármaco, sin relacionarse a la dosis acumulada^{12,13}.

Debido a la similitud estructural de la amiodarona con las hormonas tiroideas, puede actuar como análogo de hormonas tiroideas en muchos tipos celulares y órganos, incluyendo hígado e hipófisis, disminuyendo la hormona liberadora de tirotropina (TRH) hipotalámica y la actividad hipofisaria

de la desyodasa tipo 2. La amiodarona inhibe la captación de hormonas tiroideas tanto en el tejido periférico como en el hígado; disminuye la actividad de la 5'-monodesyodasa, la cual es responsable de la conversión de T4 a T3 en estos tejidos, resultando en concentraciones elevadas de T4 y caída de T3^{5,14}.

En cuanto al cuadro clínico, los pacientes pueden cursar totalmente asintomáticos, presentar datos inespecíficos como pérdida de peso, presentar exacerbación de la enfermedad cardíaca de base o datos francos de tirotoxicosis^{3,7}.

Existen 2 tipos de TIA, la tipo 1 se caracteriza por un incremento en la síntesis de hormonas tiroideas, generalmente se presenta en pacientes con bocio multinodular o enfermedad de Graves preexistente, en los que el exceso de yodo proveniente de la amiodarona funciona como sustrato para la producción de hormonas tiroideas¹. La tipo 2 se presenta como una tiroiditis destructiva por efecto directo de la amiodarona, con la consecuente liberación de hormonas tiroideas, usualmente se presenta en tiroides normales. No es infrecuente que los pacientes tengan una combinación de ambos tipos, lo que complica el diagnóstico^{1,11,15} (tabla 2).

La TIA tipo 1 suele presentarse de forma temprana, a los 3 meses de haberse iniciado la amiodarona, mientras que la tipo 2 aparece de forma tardía después de 1-2 años de tratamiento¹.

Los estudios de medicina nuclear y ultrasonido pueden ser útiles para establecer el diagnóstico.

El gammagrama tiroideo es de utilidad, sobre todo en los pacientes que no están tomando amiodarona. Pueden utilizarse diferentes trazadores: radio-

yodo ^{131}I o ^{123}I (RAI) o ^{99}Tc pertechnetato ($^{99}\text{TcO}_4^-$). Si la captación a las 24 h es detectable, se sugiere se trate de TIA tipo 1; sin embargo, cuando no hay captación puede que sea porque efectivamente es una tiroiditis (TIA tipo 2) o porque el exceso de yodo compite con el radiotrazador para transportarse al interior de la tiroides y en realidad es una tipo 1. En general, la sensibilidad y especificidad del RAI para determinar TIA 1 es de 90.0 y 80.9%, y del $^{99}\text{TcO}_4^-$ es de 58.8 y 91.7% respectivamente, para la TIA 2 la sensibilidad y especificidad del RAI es de 84.7 y 72.7%, y del $^{99}\text{TcO}_4^-$ es de 90.0 y 47.6% respectivamente¹.

Se ha propuesto también el uso de Tc^{99} SestaMIBI en el diagnóstico diferencial. El SestaMIBI (MIBI) es un catión lipofílico monovalente con aumento de captación en células epiteliales con alto contenido de mitocondrias como es el tejido tiroideo hiperfuncionante; por otro lado, hay ausencia de captación por células apoptóticas o necróticas. La presencia de captación en este estudio, sugiere una TIA tipo 1 y la ausencia de captación una tipo 2^{16,17}.

El ultrasonido doppler-color es un método fácil y económico para una rápida valoración. En la TIA tipo 1 suele haber incremento marcado de la vascularidad y frecuentemente hay nódulos tiroideos o bocio; mientras que en la TIA tipo 2 hay ausencia de vascularidad¹⁸. Algunos reportes mencionan que 80% de los casos pueden ser diagnosticados con base en los resultados del ultrasonido doppler-color, sin embargo es importante mencionar que se requiere de un ultrasonografista con experiencia¹⁹.

El objetivo del tratamiento es el rápido control de la tirotoxicosis, ya que el exceso de hormonas tiroideas se asocia a exacerbación de la patología cardíaca y a un incremento de la mortalidad¹.

El tratamiento se basa en el mecanismo fisiopatológico de cada uno de los tipos. La TIA tipo 1 es tratada con tionamidas que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas; con frecuencia requieren una mayor dosis inicial que la utilizada en la enfermedad de Graves para controlar el hipertiroidismo (tiamazol 30-40 mg/d)¹; tomando en cuenta que las tionamidas están contraindicadas en el caso de neutropenia severa y elevación de aminotransferasas más de 3 veces lo normal¹. Se debe continuar el tratamiento mientras se siga administrando amiodarona; en el caso de que

se suspenda la amiodarona, es posible suspender la tionamida en los siguientes 6-18 meses¹.

La TIA tipo 2 es tratada con glucocorticoides con el objetivo de una recuperación más rápida de la tiroiditis debido a sus efectos antiinflamatorios y de estabilizador de membrana²⁰. La dosis inicial es de 0.5-0.7 mg/kg/d de prednisona y usualmente se continúa el tratamiento durante 2-3 meses disminuyéndose progresivamente, en el caso de exacerbaciones debe incrementarse nuevamente la dosis¹. Las tionamidas no tienen lugar en el tratamiento de esta TIA ya que estos fármacos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas pero no detienen el proceso destructivo²⁰.

Resulta controversial si la amiodarona debe ser suspendida cuando se desarrolla una TIA, algunos autores documentan que la tasa de resolución del cuadro de TIA tipo 2 es similar si se continúa o no el fármaco^{21,22}. Sin embargo se ha visto que la tasa de recurrencia es mayor cuando se continúa con el tratamiento²². En general se recomienda que si la amiodarona está siendo efectiva para el control de una arritmia mortal, es mejor continuar con ella y tratar la tirotoxicosis de forma simultánea. En el caso de que la amiodarona pueda reemplazarse por otro medicamento sin poner en riesgo la vida del paciente, puede suspenderse¹.

En algunos casos no se logra hacer la distinción entre los dos tipos de TIA, por lo que puede iniciarse de forma simultánea tratamiento con tionamidas y con esteroides. Usualmente la tipo 2 responde rápidamente con resolución de la tirotoxicosis a las 4 semanas de tratamiento¹.

El uso de terapia con yodo radioactivo es ineficaz en cualquiera de las circunstancias debido a la captación disminuida del radiofármaco¹. La tiroidectomía total puede considerarse en los casos en que no hay respuesta al tratamiento^{1,6,23}.

En el caso de esta paciente se sospechó de TIA por la reaparición del cuadro clínico de FA, el antecedente de un perfil tiroideo normal previo y obviamente la administración de amiodarona. La paciente presentaba datos que dificultaban la distinción entre ambos tipos de TIA. Los datos clínicos incluyendo el poco tiempo transcurrido tras la administración de amiodarona y el inicio de la tirotoxicosis, el bocio y el tratamiento previo con esteroides, sugerían el diagnóstico de una TIA tipo 1. Sin embargo, la

mayoría de los estudios de gabinete apoyaban una TIA tipo 2; el ultrasonido mostró una disminución de la vascularidad de forma generalizada, mientras que el gammagrama presentó disminución de la captación de forma importante, aunque este estudio puede tener la desventaja de no resultar tan confiable al haberse realizado con tecnecio (por su menor especificidad), ya que la disminución en la captación podría ser consecuencia del bloqueo por la dosis alta de amiodarona recientemente administrada (efecto Wolf-Chaikoff), o bien por la competitividad del yodo por el radiotrazador; sin embargo, la evolución de la paciente nos dio la pauta para establecer finalmente el diagnóstico de una TIA tipo 2, con una rápida respuesta al tratamiento con esteroides.

CONCLUSIONES

La TIA es una complicación del uso de amiodarona que puede poner en peligro la vida del paciente si no se le detecta y trata a tiempo. La distinción entre los 2 tipos de tirotoxicosis es fundamental para la instauración del tratamiento, sin embargo no siempre es sencillo realizarla, por lo que además de la historia clínica resulta útil contar con varias herramientas como el US doppler tiroideo y el gammagrama tiroideo. En algunas ocasiones sólo la forma en que evoluciona el paciente puede definir la etiología. Es importante tomar en cuenta las comorbilidades de los pacientes en el momento de establecer el tratamiento, así como los efectos adversos que pueden presentarse. ●

REFERENCIAS

1. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2529-35.
2. Winter-Tavares AB, Kalil de Paula S, Vaisman M, et al. Amiodarone and Thyrotoxicosis: Case Reports. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):e122-e124.
3. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-14.
4. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *Journal of the American College of Cardiology.* 1984; 4(4):1059-71.
5. Danzi S, Klein I. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2015;30(4):179-85.
6. Tsang W, Houlden R. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: A review. 2009;25(7):421-5.
7. Vara Luiz H, Mnita I, Portugal J. Thyroiditis. En Imam SK, Ahmad SI (eds). *Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice.* Swetzerland: Springer; 2016. p.p. 96-7.
8. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2004;164:1675-8.
9. Roa RH. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:563-8.
10. Pollak PT, Bouillon T, Shafer SL. Population pharmacokinetics of long-term oral amiodarone therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:642-52.
11. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001;22(2):240-54.
12. Pavan R, Jesus AMX, Maciel LMZ. A amiodarone e a tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(1):176-81.
13. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in South Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 49(6):916-22.
14. Van Beeren HC, Kwakkel J, Ackermans MT, et al. Action of specific thyroid hormone receptor $\alpha(1)$ and $\beta(1)$ antagonists in the central and peripheral regulation of thyroid hormone metabolism in the rat. *Thyroid.* 2012;22(12):1275-82.
15. Piga M, Serra A, Boi F, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(3):213-28.
16. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *European Journal of Nuclear Medicine and molecular Imaging.* 2002;29(2):S425-S438.
17. Piga M, Cocco MC, Serra A, et al. The usefulness of ^{99m}Tc -sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *European Journal of Endocrinology.* 2008;159:423-9.
18. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, et al. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Internal Medicine Journal.* 2003;33:420-6.
19. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2003;36(7):635-40.
20. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:556-62.
21. Uzan L, Guignat L, Meune C, et al. Continuation of amiodare therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf.* 2006;29:231-6.
22. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3374-80.
23. Vilchez López FJ, Mateo Gavira I, Gavilan Villarreal I, et al. Tiroiditis. *Medicine.* 2012;11(14): 27-35.