

Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en pacientes portadores de arritmias

Chien Yang Hung¹, Raúl E La Salle^{1,2}, Ana M Chacín^{1,2}, Giuseppina Bracchitta^{1,2}, Haydeé Oliveros^{1,2}, Mai-Lyng Hung³, Amilcar J. Pérez⁴

Resumen

Objetivo: Evaluar la presencia de disfunción tiroidea en pacientes con arritmias cardíacas tratados con Amiodarona (AMD) **Métodos:** se realizó el estudio en 24 pacientes que presentaron arritmias supra-ventriculares o ventriculares tratados con AMD, atendidos en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el período julio 2015 – abril 2016. Se les determinaron T3L, T4L y TSH a manera de tamizaje previo a la administración de AMD y fueron citados y divididos en 3 grupos de 3, 6 y 12 meses de tratamiento de AMD con determinación del perfil tiroideo en la consulta. **Resultados:** El hipotiroidismo inducido por AMD (HIA) se presentó en 20,83% (n=5), siendo más frecuente en aquellos pacientes masculinos que tenían 3 meses de tratamiento y que recibían una dosis de 1400 mg/semanal. La tirotoxicosis inducida por AMD (TIA) se presentó en 8,33% (n=2) ambos masculinos con dosis de 1400 mg/semanal. No se encontró asociación entre HIA y TIA con el tiempo, dosis, grupo etario ni género (P>0,05). T3L, T4L y TSH registraron el mayor y menor promedio a los 12 y 3 meses (P< 0,05); 12 y 6 meses; 3 y 12 meses respectivamente. **Conclusión:** La frecuencia de HIA fue de 20,83 % y TIA de 8,33 %. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la HIA o TIA con la duración de consumo, dosis, grupo etario ni género. La TSH presentó el mayor promedio a los 3 meses, la T3L y T4L a los 12 meses.

Palabras clave: Amiodarona; disfunción tiroidea; arritmia cardíaca.

Thyroid dysfunction induced by Amiodarone in patient with arrhythmias

Chien Yang Hung¹, Raúl E La Salle^{1,2}, Ana M Chacín^{1,2}, Giuseppina Bracchitta^{1,2}, Haydeé Oliveros^{1,2}, Mai-Lyng Hung³, Amilcar J. Pérez⁴

Abstract

Objective: to evaluate the presence of thyroid dysfunction in patients with cardiac arrhythmia who were treated with Amiodarone (AMD). **Methods:** the study was done in 24 patients who were treated for supraventricular or ventricular arrhythmia at the Department of Internal Medicine of Hospital “Dr. Enrique Tejera” in Valencia, Venezuela from July 2015 to April 2016. FT3, FT4 and TSH were measured to the administration of AMD. The patients were divided in 3 groups according to time of use of the drug as follows: 3, 6 and 12 months, and their thyroid function was measured at each of these periods. **Results:** 20.83 % (n=5) presented Amiodarone induced hypothyroidism (AIH), which was more frequent in males at 3 months of treatment and who received 1400 mg weekly. Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) was found in 8.33% (n=2) also in male patients using 1400mg weekly. There was no association between AIH or AIT and duration, dose of AMD, age or gender. (p>0.05) FT3, FT4 and TSH registered their higher and lower averages on 12 and 3 months (P < 0,05); 12 and 6 months; 3 and 12 months respectively. **Conclusion:** AIH's frequency was 20.83 % and 8.33% for AIT. There was no statistically significant association between AIH or AIT and duration, dose of AMD, age or gender.

* Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

1. Postgrado de Medicina Interna “José Enrique López”, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.
2. Servicio de Medicina Interna, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, Venezuela.
3. Centro de Investigación Médica y Biotecnológica de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.
4. Departamento de Salud Pública y Desarrollo Social, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

TSH average measure was higher at 3 months and the FT3 and FT4 at 12 months.

Key words: *Amiodarone; thyroid dysfunction; heart arrhythmia.*

Introducción

La Amiodarona (AMD) es un derivado benzo-furánico y su estructura química se asemeja a las hormonas tiroideas con alto contenido de yodo⁽¹⁾. Constituye un potente fármaco antiarrítmico que desempeña un papel muy importante en el manejo de arritmias cardíacas como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística y arritmias ventriculares⁽²⁾.

Es un fármaco liposoluble; su metabolito activo, la desetilamiodarona (DAMD) se acumula en los tejidos adiposos, pulmón, miocardio y músculo esquelético. Ésta alta fijación tisular deja como consecuencia una vida media de aproximadamente 100 días, con efecto que perdura aún posterior a su discontinuación⁽¹⁾. Es así que produce efectos adversos, y en la esfera endocrina, puede causar disfunción tiroidea inducida por amiodarona (DTIA)^(3,4,5).

En Venezuela, es considerable la población de pacientes que padecen de fibrilación auricular (FA), taquicardia supraventricular y otras arritmias ventriculares. Se estima que existen aproximadamente 230.000 casos de FA⁽⁶⁾, y muchos de ellos requieren de este fármaco para el control del ritmo o de la frecuencia cardíaca.

En el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET), se atienden diariamente pacientes con arritmias cardíacas que requieren del manejo con AMD, tanto en el área de emergencia como en los departamentos de hospitalización y consulta ambulatoria de medicina interna. Por ello, dadas las potenciales reacciones adversas que puedan aparecer con el uso de este medicamento, surge la necesidad de realizar una investigación en esta área para evaluar la presencia de DTIA en los pacientes que acuden a la CHET.

Se han realizado diversos estudios relacionados

a la DTIA. Martino y cols concluyeron que la AMD origina DTIA que podría expresarse en 2 formas: hipotiroidismo (HIA) ó tirotoxicosis inducida por la AMD (TIA). Respecto a la primera, existe un descenso de la T3 libre y T4 libre y aumento de hormona estimulante de la tiroides (TSH); y en la tirotoxicosis, un ascenso de triyodotironina (T3) libre y tiroxina (T4) libre con disminución de la TSH. El HIA y la TIA pueden ocurrir en pacientes sin patologías tiroideas previas como también en individuos con alteraciones tiroideas subyacentes asintomáticas, como tiroiditis de Hashimoto que predispone al HIA y la enfermedad de Graves que lo hace por TIA⁽³⁾.

Rosene y cols evidenciaron que la DAMD y la AMD son inhibidores no competitivos de la enzima desiodinasa 2, la cual al ser inhibida impide la conversión de T4 libre a T3 libre, habrá menor cantidad de T3 libre, disminuyendo la retroalimentación negativa al hipotálamo y por ende originaría una elevación de TSH⁽⁷⁾. Asimismo, Lee y cols observaron en pacientes chinos que existe alta frecuencia de DTIA con 87 (22%) que padecieron de HIA y 24 (6%) desarrollaron TIA; también en este estudio, los individuos que presentaron ascenso del nivel basal de TSH, tuvieron mayores riesgos de sufrir HIA. No hubo diferencia entre los géneros, pero los pacientes jóvenes mostraron mayor riesgo de padecer TIA⁽⁸⁾.

Farhan y cols encontraron que el HIA es más frecuente en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos, por lo cual se debe realizar determinación de perfil tiroideo antes y durante el tratamiento con AMD⁽⁹⁾. Uchida y cols encontraron una prevalencia de TIA tipo 2 de 5,8%; No hubo relación de la TIA con el género ni dosis acumulada de AMD y que un inicio de farmacoterapia con AMD antes de los 63,5 años constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la mencionada disfunción tiroidea⁽¹⁰⁾.

Cada molécula de AMD posee 2 átomos de yodo y ocupa el 37,5 % de su peso. En una ingesta diaria de 200 mg, 75 mg pertenecen al yodo y diariamente se desiodiniza 10 % de la molécula, lo que se traduciría en la liberación de 7 mg de yodo

DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

orgánico a la circulación. Lo anterior representa un exceso de 200 veces el requerimiento diario del mencionado ión⁽¹⁾.

Respecto a su farmacodinamia, es un medicamento antiarrítmico perteneciente a la clase III de fármacos antiarrítmicos por su propiedad de bloquear los canales de potasio. No obstante se ha descubierto que bloquea los canales de sodio y de calcio, y a alta dosis bloquea de forma no competitiva los alfa y beta adrenoceptores. Todos estos mecanismos de acción prolongan en el corazón el período refractario, deprimen la velocidad de conducción a través del nodo atrioventricular y de las vías accesorias en sentido anterógrado y retrógrado. Asimismo, disminuye la frecuencia sinusal (debido al bloqueo beta adrenérgico y del canal de calcio) y prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario de todos los tejidos cardíacos y así dificulta la aparición de arritmias por reentrada^(4,11,12).

La AMD genera efectos adversos en la tiroides por 2 mecanismos:

- 1. Efecto secundario al yodo:** una sobrecarga de la dosis de yodo produce alteraciones en la síntesis de las hormonas tiroideas y en la autoregulación tiroidea, produciendo por consiguiente HIA o TIA. En el primer caso, se debe a la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas producto del exceso de yodo intratiroideo, lo que se conoce como efecto Wolff-Chaikoff, el cual es habitualmente temporal en sujetos normales, produciéndose un fenómeno de "escape" en aproximadamente dos semanas. No obstante en pacientes con patologías tiroideas subyacentes como tiroiditis autoinmune o bocio, no pueden manejar una sobrecarga de yodo (falla en escape al efecto Wolff-Chaikoff) y esto llevará a un aumento sostenido en los niveles séricos de TSH, lo que podrá ocasionar el crecimiento de la glándula⁽³⁾.

En el segundo caso de la TIA, el exceso de yodo altera los mecanismos de autoregulación tiroidea, llevando por ende a una autonomía glandular y a una sobreproducción de hormonas tiroideas⁽¹⁴⁾.

- 2. Efectos secundarios a su estructura:** la AMD y la DAMD inhiben las desiodinasas, en donde el bloqueo de la desiodinasa tipo 1 y 2 impide la conversión de T4 libre a T3 libre, genera una disminución de la T3 libre sérica en un 30 % y un incremento de T4 libre y T3 reversa; se produce un aumento del nivel de TSH debido a la inhibición de la desiodinasa tipo 2. Por otra parte, el fármaco disminuye el transporte intracelular de T4 y disminuye la unión de T3 libre a sus receptores y la DAMD presenta efecto citotóxico sobre las células foliculares tiroideas^(7,12).

Se conocen 2 tipos de DTIA: HIA y la TIA. El HIA es más frecuente en pacientes con patología tiroidea autoinmune subyacente como Tiroiditis de Hashimoto, en ancianos⁽¹²⁾, sexo femenino⁽⁹⁾ y en zonas con ingesta suficiente de yodo⁽¹⁶⁾. La etiopatogenia indica que se debe al efecto inhibitorio prolongado del yodo y del metabolito activo de AMD, la DAMD sobre la glándula tiroides^(11,12). Aparece generalmente entre los 6 a 18 meses del uso de este medicamento. En cuanto a las manifestaciones clínicas, produce el mismo cuadro clínico del paciente con hipotiroidismo pero son más sutiles, como piel seca, letargia, intolerancia al frío e incapacidad de concentración^(1,12).

En relación a la TIA, este cuadro ocurre con mayor frecuencia en zonas con ingesta insuficiente de yodo⁽¹⁵⁾, en el sexo masculino y en pacientes relativamente más jóvenes⁽¹⁰⁾. Existen 2 tipos de TIA: la TIA tipo 1 y tipo 2. Con respecto al tipo 1, ocurre en pacientes con patología tiroidea subyacente. En este caso existe aumento de síntesis de hormonas tiroideas debido al exceso del yodo ante la autonomía de la glándula tiroidea (según el efecto de Jow Basedow). Así mismo, se subdivide en 2 subtipos: el tipo A, cuya causa es la sobrecarga de yodo en paciente con bocio multinodular tóxico, y el tipo B en paciente con enfermedad de Graves. Referente a la TIA tipo 2, se debe a la toxicidad química inducida por el propio medicamento. No obstante, generalmente la TIA se genera por etiopatogenias mixtas que imposibilita una clasificación clara⁽¹⁶⁾.

Los pacientes con TIA presentan signos y síntomas del hipertiroidismo como palpitaciones, pérdida del peso, hiperhidrosis, hiperquinesia y diarrea, pero muchos de ellos pueden ser asintomáticos y en ciertas ocasiones se expresa solamente con la aparición o reaparición de una arritmia⁽¹⁷⁾. Muchos de estos cuadros no son diagnosticados por estar enmascarados por el efecto betabloqueante de la AMD⁽¹⁾. Por todo ello, se planteó como objetivo evaluar la presencia de disfunción tiroidea en pacientes con arritmias cardíacas que consumían Amiodarona, atendidos en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera durante el período julio 2015 – abril 2016.

Métodos

Pacientes

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y de nivel comparativo, con un diseño no experimental y prospectivo. La población estuvo conformada por pacientes con edades ≥ 21 años, que presentaron arritmias supraventriculares o ventriculares, quienes fueron tratados con AMD en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera entre julio 2015 – abril 2016. La muestra fue seleccionada de forma no probabilística y dirigida.

Los criterios de inclusión fueron: **1.** Pacientes con edad ≥ 21 años; **2.** Presentaron arritmias supraventriculares o ventriculares en tratamiento con AMD y **3.** Pacientes sin patologías tiroideas previas con niveles de T3 libre (T3L), T4 libre (T4L) y hormona estimulante de tiroides (TSH) normales previo al estudio.

Los criterios de exclusión fueron: **1.** Pacientes que padecen de arritmias supraventriculares o ventriculares no tratadas con AMD; **2.** Pacientes a los que no fuera posible determinar los niveles séricos de T3L, T4L y TSH; **3.** Portadores de patología tiroidea; **4.** Pacientes < 21 años y **5.** Administración de otros medicamentos que puedan alterar los niveles séricos de hormonas tiroideas.

Una vez diagnosticada la arritmia en los pacientes, se les extrajo una muestra para análisis de T3L, T4L y TSH a manera de tamizaje previa a la administración de AMD.

Se obtuvo una muestra inicial de 28 pacientes, los cuales fueron citados al azar a los 3, 6 y 12 meses posteriores al inicio de fármaco, a una razón de 13 personas aproximadamente por grupo. No obstante 4 pacientes no acudieron a su respectiva cita, por lo que la muestra final quedó conformada por 24 pacientes. Se procedió a realizar interrogatorio para obtener los datos personales como edad, sexo, fecha y lugar de nacimiento; síntomas relacionados con el HIA y la TIA. Se realizó el examen físico y se diagnosticaron con el apoyo del electrocardiograma el tipo de arritmia cardíaca que ameritó la administración de AMD.

Toda la información fue registrada en un instrumento de recolección de datos representado por una ficha de registro (**Figura 1**) que contiene los siguientes aspectos: datos personales (edad, sexo, dirección, teléfono, fecha y lugar de nacimiento), resultado de electrocardiograma, examen físico, interrogatorio por aparato y sistema, niveles séricos de T3L, T4L y TSH; tiempo y dosis de administración de AMD.

Figura 1. Ficha de registro

FICHA DE REGISTRO

DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON ARRITMIAS CARDIACAS TRATADOS CON AMIODARONA "CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA" JULIO 2015- ABRIL 2016

Fecha: _____

1. DATOS PERSONALES

NOMBRES Y APELLIDOS	SEXO
C.I.	TELEFONOS
LUGAR Y FECHA DE NACIMIENTO	DIRECCION:
EDAD	

2. ANTECEDENTE PERSONALES
 PATOLOGIA CARDIOVASCULAR SI () NO ()
 ¿CUAL? _____

3. INTERROGATORIO POR APARATO Y SISTEMA

TIROTOXICOSIS	HIPOTIROIDISMO
Taquicardia	Piel seca
Palpitación	Letargia
Pérdida del peso	Intolerancia al frío
Hiperhidrosis	Capacidad de concentración alterada
Hiperkinesia	Mixadema
Diarrea	Arritmia
Insuficiencia cardíaca	Otros síntomas
Arritmia	
Otros síntomas:	

4. EXAMEN FISICO
 Frecuencia cardíaca: ___ lpm Frecuencia respiratoria: ___ rpm Presión arterial : ___ mmHg
 Temperatura: ___ °C
 DATOS POSITIVOS: _____

5. ELECTROCARDIOGRAMA
 TIPO DE ARRITMIA CARDIACA: _____

6. USO DE AMIODARONA
 TIEMPO DE INICIO: _____ DOSIS: _____
 SEMANAS ACUMULADAS DE INGESTION : _____ SEMANAS

7. NIVEL SERICO DE HORMONAS TIROIDEAS
 Fecha del estudio: _____

T3 LIBRE	
T4 LIBRE	
TSH	

DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

Determinación del nivel sérico de hormonas tiroideas

Bajo condiciones de ayuno, se tomaron muestras de sangre venosa 10cc previo al inicio de la administración de la AMD y fueron almacenados en un tubo de ensayo. Se centrifugaron a 2.500 r.p.m por 10 minutos para la obtención del suero, y ulteriormente divididos en 2 alícuotas de 3cc. Una alícuota de la muestra fue utilizada para la determinación de TSH, T3L, T4L y la otra alícuota fue rotulada con nombre y código del paciente y congelada a -40 °C hasta su procesamiento.

Las determinaciones de T3L, T4 L y TSH se realizaron con kit de hormonas tiroideas mediante método de ELISA (Microwells marca ®AccuBind de Monobind Inc. Lake Forest, USA).

En relación a la dosis de AMD administrada, se agruparon los pacientes en 2 grandes grupos: el primer grupo corresponden a aquellos que recibieron dosis de mantenimiento de AMD con 1400 mg semanal (equivalente a 200 mg/día) y en el segundo fueron incluidos los pacientes que recibieron dosis inferior a 1400 mg semanal.

Se definió el HIA la presencia de nivel sérico de TSH > 6,82 μ UI/mL (rango normal 0,28 – 6,82 μ UI/mL) con nivel sérico de T3L (rango normal: 1,4 – 4,2 pg/mL) y T4L (rango normal: 0,8 – 2,0 ng/dL) en el límite inferior o bajo. Y se diagnosticó la TIA cuando presenta bajo nivel sérico de TSH acompañado de nivel sérico de T3L y T4L en el límite superior normal o alto.

Análisis estadísticos

Una vez recopilados los datos se sistematizaron en una tabla maestra en Microsoft ®Excel, para luego mediante el procesador estadístico Statgraphics Plus 5.1 analizarlos con las técnicas de la estadística descriptiva univariada a partir de tablas de distribución de frecuencias y de medias según el objetivo propuesto.

Una vez demostrada la tendencia a la normalidad a través de la prueba de Kolmogorov - Smirnov, a los indicadores del perfil tiroideo se les calculó media aritmética \pm error estándar, valor

mínimo, máximo y coeficiente de variación, se compararon según el tiempo de consumo de la AMD a través del análisis de varianza (ANOVA) y según la dosis consumida, a través de la prueba de hipótesis para diferencia entre medias (t student).

Resultados

En los 28 pacientes con arritmia cardíaca, inicialmente incluidos en el estudio, se registró una edad promedio de 67,54 años \pm 2,25; variabilidad promedio de 11,88 años; edad mínima de 39 años, y máxima de 92 años; y un coeficiente de variación de 18% (serie homogénea entre sus datos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ($t = 0,09$; $P = 0,9320 > 0,05$). El grupo de edad más frecuente fue el comprendido entre 61 y 70 años (35,71% $n=10$) seguidos de aquellos pacientes con 71 y 80 años (25% $n=7$). En cuanto al género, predominó el masculino (64,29% $n=18$). El tipo de arritmia más frecuente y en ambos géneros fue la fibrilación auricular con un 64,29% ($n=18$) femenino (6/10) y masculino (12/18). La taquicardia ventricular se encontró en 5 pacientes (17,86%) y fue frecuente en el sexo masculino.

La hormona T3L registró un promedio general de 1,87 pg/mL \pm 0,14; valor mínimo de 1,2 pg/mL; máximo de 3,5 pg/mL; y un coeficiente de variación de 39% (serie moderadamente heterogénea). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ($t = -1,14$; $P = 0,2659 > 0,05$). La T4L registró un promedio general de 1,49 ng/dL \pm 0,10; valor mínimo de 0,8 ng/dL; máximo de 2,8 ng/dL; y un coeficiente de variación de 37% (serie moderadamente heterogénea). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ($t = -0,18$; $P = 0,8585 > 0,05$) (Tabla 1).

Se registró un promedio general de TSH de 1,23 μ UI/mL \pm 0,28; valor mínimo de 0,2 μ UI/mL; máximo de 6,6 μ UI/mL y un coeficiente de variación de 118% (serie altamente heterogénea). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ($t = 0,28$; $P = 0,7799 > 0,05$). La

Tabla 1. Distribución por grupo etario, género y tipo de arritmia cardíaca

Grupo de edad	Género				Total	
	Femenino		Masculino		f	%
	f	%	f	%	f	%
≤ 50	0	0	1	3,57	1	3,57
51 – 60	3	10,71	3	10,71	6	21,43
61 – 70	2	7,14	8	28,57	10	35,71
71 – 80	4	14,29	3	10,71	7	25
>80	1	3,57	3	10,71	4	14,29
Tipo de arritmia	f	%	f	%	f	%
Fibrilación Auricular	6	21,43	13	46,43	19	67,86
Taquicardia Ventricular	2	7,14	3	10,71	5	17,86
Taquicardia Supraventricular	1	3,57	1	3,57	2	7,14
Fibrilación Ventricular	0	0	1	3,57	1	3,57
Síndrome de Taqui Bradi	1	3,57	0	0	1	3,57
Total	10	35,71	18	64,29	28	100

TSH sólo se presentó elevada en 2 pacientes (8,33%); la T3L se presentó baja en 2 pacientes (8,33%) y alta sólo en 1 (4,17%). La T4L se presentó baja en un 12,50% (3 casos) y sólo un paciente la presentó alta (4,17%)(Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de las alteraciones de la función tiroideas inducidas por amiodarona.

TSH	f	%
Alto	2	8,33
Normal	22	91,67
T3L	f	%
Alto	1	4,17
Bajo	2	8,33
Normal	21	87,5
T4L	f	%
Alto	1	4,17
Bajo	3	12,5
Normal	20	83,33
Total	24	83,33

De los 24 pacientes que quedaron en la muestra final, 5 presentaron HIA (20,83%) y 2 , TIA (8,33%). Al relacionar la DTIA con el grupo etario y el sexo, se observó que el HIA fue más frecuente en aquellos pacientes con 51 y 70 años (4 casos) y del género masculino (4 casos). La TIA se presentó en sólo 2 pacientes masculinos, uno con menos de 50 años y el otro entre 61 y 70 años. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de DTIA y el grupo etario ($X^2=15,17$; 8 gl; $P= 0,0560 > 0,05$), tampoco según el género ($X^2=2,52$; 2 gl; $P= 0,2842 > 0,05$) (Tabla 3).

Cuando se compararon los valores séricos de T3L, T4L y TSH con el tiempo de ingestión de AMD, se evidenció que la T3L registró el mayor promedio en aquellos pacientes que habían tomado AMD por 12 meses, mientras que el menor promedio lo registraron aquellos con 3 meses de

DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

Tabla 3. Relación entre la presencia de disfunciones tiroideas inducidas por amiodarona según grupo etario y sexo

Alteración Grupo etario	Sano		Hipotiroidismo		Tirotoxicosis		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
≤ 50	0	0	0	0	1	4,17	1	4,17
51 – 60	4	16,67	2	8,33	0	0	6	25
61 – 70	7	29,17	2	8,33	1	4,17	10	41,67
71 – 80	5	20,83	0	0	0	0	5	20,83
>80	1	4,17	1	4,17	0	0	2	8,33
Género	f	%	f	%	f	%	f	%
Femenino	8	33,33	1	4,17	0	0	9	37,5
Masculino	9	37,5	4	16,67	2	8,33	15	62,5
Total	17	70,83	5	20,83	2	8,33	24	100

consumo, siendo tal diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). En cuanto a la T4L, aunque el mayor promedio lo registraron aquellos pacientes que ya llevaban 12 meses consumiendo AMD mientras que el menor promedio lo registraron aquellos pacientes con 6 meses de consumo, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$). En cuanto a la hormona TSH, el mayor promedio lo registró el grupo de pacientes que llevaba consumiendo AMD por 3 meses, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$)(Tabla 4).

Al clasificar la presencia de alteraciones del perfil tiroideo según la dosis de AMD, los 2 pacientes con niveles de TSH alto recibían dosis de 1400 mg/semana. De los dos pacientes con niveles de T3L bajos, uno recibía 1400 mg/semana y el otro menos de 1400 mg/semana. De los 3 pacientes que presentaron niveles bajos de T4L, 2 casos recibían dosis de 1400 mg/semana y uno solo menos de 1400 mg/semana. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los

valores séricos del perfil tiroideo según la dosis de amiodarona consumida ($P > 0,05$)(Tabla 5).

Asimismo al clasificar la presencia de DTIA según el tiempo de consumo y la dosis recibida, se evidenció que el HIA se presentó en un 20,83% (5 casos), siendo más frecuente en aquellos pacientes que tenían 3 meses consumiendo el fármaco (4 casos) y que recibían una dosis de 1400 mg/semana (4 casos). La TIA se presentó en sólo 2 pacientes (8,33%), de los cuales uno, tenía 3 meses y el otro 12 meses consumiendo el fármaco; además ambos recibían una dosis de 1400 mg/semana. Sin embargo no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las variables de estudio ($P > 0,05$) Tiempo ($X^2=3,41$; 4 gl; $P= 0,4916 > 0,05$). Dosis ($X^2=0,91$; 2 gl; $P= 0,6345 > 0,05$)(Tabla 6).

Ninguno de los pacientes con HIA ($n=5$, 20,83%) presentó el cuadro clínico clásico de hipotiroidismo, y tampoco se evidenció bocio; 2 presentaron elevación de la TSH acompañada de T3L y T4L bajos; 3 con T4L bajo, TSH aún normal y uno de ellos con T3L bajo; a 3 se le realizó nueva determinación de hormonas tiroideas 3 meses después, con normalización de los mismos, no se suspendió la AMD; se suspendió la AMD a 1 cambiándolo a un betabloqueante para el manejo de la fibrilación auricular y 1 falleció de forma súbita.

De los pacientes que presentaron TIA 8,33% ($n=2$), 1 presentó los signos y síntomas de hipertiroidismo: taquicardia, palpaciones, pérdida de

Tabla 4. Comparación de los valores séricos de T3L, T4L y TSH con el tiempo de ingestión de amiodarona.

Tiempo de ingestión	3 meses	6 meses	12 meses	F	P valor
	$\bar{X} \pm Es$ (n=13)	$\bar{X} \pm Es$ (n=3)	$\bar{X} \pm Es$ (n=8)		
T3L	1,59 ± 0,19	2,23 ± 0,41	3,07 ± 0,32	9,05	0,0015*
T4L	1,31 ± 0,22	1,27 ± 0,15	1,39 ± 0,12	0,06	0,9454
TSH	3,82 ± 1,28	2,67 ± 0,79	1,68 ± 0,49	0,89	0,4271

Tabla 5. Presencia de alteraciones del perfil tiroideo según la dosis de amiodarona consumida

Dosis	1400 mg/semana		< 1400 mg/semana		Total	
	f	%	f	%	f	%
TSH						
Alto	2	8,33	0	0	2	8,33
Bajo	0	0	0	0	0	0
Normal	16	66,67	6	25	22	91,67
$\bar{X} \pm Es$	2,94 +/- 1,99		3,0 +/- 2,25		t = 0,03 P = 0,9746	
T3L						
Alto	1	4,17	0	0	1	4,17
Bajo	1	4,17	1	4,17	2	8,33
Normal	16	66,67	5	20,83	21	87,5
$\bar{X} \pm Es$	2,22 +/- 0,94		2,15 +/- 0,53		t = 0,14 P = 0,8886	
T4L						
Alto	1	4,17	0	0	1	4,17
Bajo	2	8,33	1	4,17	3	12,5
Normal	15	62,5	5	20,83	20	83,33
$\bar{X} \pm Es$	1,33 +/- 0,57		1,33 +/- 0,32		t = 0,02 P = 0,9850	
Total	18	75	6	25	24	83,33

Tabla 6. Clasificación de la presencia de alteraciones tiroideas inducidas por amiodarona según el tiempo de consumo y la dosis recibida

Alteración	Sano		Hipotiroidismo		Tirotoxicosis		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Tiempo de consumo								
3 meses	8	33,33	4	16,67	1	4,17	13	54,17
6 meses	2	8,33	1	4,17	0	0	3	12,5
12 meses	7	29,17	0	0	1	4,17	8	33,33
Dosis (mg/semana)								
1400	12	50	4	16,67	2	8,33	18	75
<1400	5	20,83	1	4,17	0	0	6	25
Total	17	70,83	5	20,83	2	8,33	24	100

peso, ansiedad, exacerbación de la arritmia con bocio clínicamente observable y ecografía tiroidea que reportó bocio difuso; se le suspendió la AMD cambiándolo por un betabloqueante para el manejo de la fibrilación auricular (FA) y se le inició metazolol 30 mg OD, con mejoría progresiva del cuadro clínico y de los valores de las hormonas tiroideas; El segundo paciente, presentó síntomas de hipertiroidismo, se le discontinuó la AMD,

indicándole un betabloqueante para el manejo de la FA.

Discusión

Según las investigaciones realizadas en otros países, la incidencia de TIA oscila entre 1% a 23% y la de HIA comprende entre 1% a 32%⁽²⁰⁾. Se observó en el presente estudio una frecuencia de TIA de 8,33 % e HIA de 20,83 %. Así mismo, la

DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

frecuencia del HIA fue mayor comparada con la de la TIA, lo cual concuerda con los estudios realizados en otros países con suficiente ingesta de yodo^(10,19). Es importante resaltar que la frecuencia de la DTIA puede variar según la etnia e ingesta de yodo de un espacio geográfico determinado. Generalmente el HIA predomina en una región con ingesta suficiente de yodo mientras que la TIA predomina en sitios con déficit del dicho elemento. En este estudio no se realizó la determinación de yodo previo a la administración de la AMD ya que se piensa que la ingesta de yodo en esta región central de Venezuela es suficiente ya que se añade yoduro a la sal comestible.

No obstante no se observó una relación estadísticamente significativa entre el HIA o TIA con el género, A pesar de esto, predominó la TIA en el sexo masculino, que coincide con lo reportado en el estudio realizado por Cohen-Lehman y cols.⁽¹⁴⁾ Mientras que el HIA fue más frecuente en el sexo masculino y no en el femenino, lo cual difiere con las demás investigaciones. Así mismo no se obtuvo relación estadísticamente significativa de HIA o TIA con algún grupo etario. Según Uchida y cols y Ahmed y cols, la edad menor de 62 años, constituye un factor de riesgo para la aparición de TIA, aunque el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido esclarecido^(10,20). Estas diferencias entre el resultado de este estudio y los reportados previamente pudiesen estar justificadas por la muestra relativamente reducida del estudio comparado con otras investigaciones.

Del mismo modo no se debe olvidar que los estudios de DTIA revisados, fueron realizados en otros países, por lo que no se descarta que la frecuencia y el predominio de HIA o TIA en un género determinado evidenciado en este estudio, corresponde a la situación real en Venezuela, el cual necesitaría de futura investigación de mayor envergadura para verificar este planteamiento.

En relación a los cambios de los niveles séricos de hormonas tiroideas, ya se encuentra documentado que las mayores variaciones de las mismas ocurren entre los 3 a 6 meses posterior al inicio de la AMD. Ante la inhibición de la 5^a deiodinasa 2 hay una inhi-

bición de la conversión de T4 en T3 por lo que se presenta descenso de T3 con aumento de T4^(7,12). Tal fenómeno se observó en este estudio en donde se registró el menor promedio de T3L en el grupo de 3 meses con leve aumento en el promedio de T4L. Así mismo, debido a esa inhibición de la deiodinasa 1 y 2 en los tejidos periféricos y en la glándula pituitaria respectivamente, que disminuye los niveles de T3L. Por ello, según el mecanismo de retroalimentación, se registró el mayor grado de variación (mayor promedio, pero ubicado aún dentro del rango normal) de TSH en el grupo de 3 meses.

En este estudio se encontraron 5 casos de HIA. Ninguno de ellos presentaba el cuadro clínico propio del hipotiroidismo. Es importante resaltar que la administración de la AMD genera ascenso transitorio de TSH sérico⁽⁷⁾ y no necesariamente representa una verdadera disfunción del eje tiroideo⁽¹²⁾ por lo que es difícil establecer un punto de corte para plantear HIA durante la terapia con AMD. Fujiwara y cols plantearon que la TSH en paciente con AMD esté entre 1,0 UI/ml - 20 UI/ml⁽²¹⁾, y Takeuchi empleó como corte de la TSH valor de ≥ 20 UI/ml para definir los casos de HIA⁽²²⁾. De los 5 casos de HIA, 2 presentaron TSH elevada pero ninguno tuvo TSH ≥ 20 UI/ml, esta se midió en 6,82 a 20 UI/ml. En 1 caso hubo un descenso aislado de T4L. Estos 3 pacientes posteriormente se les normalizó la TSH y la T4L por lo que se considera que presentaron hipotiroidismo transitorio.

En cuanto a los 2 casos de TIA, un paciente presentó bocio confirmado mediante la clínica y la ecografía tiroidea en donde reportó bocio difuso y alta vascularización de tiroides, se considera que probablemente se trate de TIA tipo I con patología tiroidea previamente silente, que requeriría de determinaciones de anticuerpo antitiroideo para completar el estudio. Pero no es objetivo de este estudio de discernir si se trate de TIA tipo I o II. Se le discontinuó la AMD y se le inició metimazol con mejoría clínica del cuadro.

En el ámbito internacional existe controversia si la dosis y el tiempo de consumo de AMD guardan relación con la aparición de DTIA. Según un estudio previo, la administración de una dosis diaria de

AMD mayor a 150 mg/día es un factor de riesgo asociado con la aparición de DTIA⁽²²⁾. Sin embargo, Farhan y cols, no evidenciaron asociación entre la DTIA con la dosis ni con la duración del tratamiento⁽⁹⁾. En la presente investigación, se observó que hubo mayor frecuencia de HIA en aquellos pacientes que consumían 1400 mg semanal (equivalente a 200 mg/día) a los 3 meses de inicio de AMD. Del mismo modo los 2 casos de TIA ocurrieron en aquellos que se administraban 200 mg/día. Sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa al estudiar la relación entre HIA y TIA con la dosis ni con la duración de consumo de AMD. Esto, posiblemente se deba al tamaño reducido de la muestra, pero tampoco se descarta que estos hallazgos sean lo que realmente representa la situación de la muestra de venezolanos.

En conclusión, se encontró que 20,83 % de los pacientes, presentó HIA y 8,33 % TIA. No hubo asociación entre la disfunción tiroidea inducida por la amiodarona con la dosis ni con la duración de consumo de la misma. La TSH presentó el mayor promedio a los 3 meses; la T3L y T4L a los 12 meses. Se considera que la frecuencia y el predominio de HIA o TIA en un género determinado evidenciados en este estudio, podrían corresponder a la situación real en Venezuela, lo cual necesitaría de una futura investigación para verificar este planteamiento.

Así mismo, de acuerdo a los resultados de este estudio, se plantean las siguientes recomendaciones: **1.** Solicitar la determinaciones de T3L, T4L, TSH, anticuerpo antiperoxidasa, antitiroglobulina y ecografía tiroidea previa a la administración de AMD. También, realizar controles de las hormonas tiroideas cada 6 meses para lograr el diagnóstico precoz de la DTIA; **2.** Evitar en lo posible el uso prolongado de la AMD en vista de las reacciones adversas que ésta pudiera ocasionar y **3.** Realizar una futura investigación sobre DTIA, con diseño prospectivo y muestra de mayor tamaño.

Referencias

- Paz Ibarra JL. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. *An Fac med.* 2011;72(1):69-78.
- Testa A, Ojetti V, Migneco A, Serra M, Ancona C, De Lorenzo A, et al. Use of amiodarone in emergency. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005; 9: 183-190.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22: 240-54.11
- Flores J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 4ta ed. España: Editorial Masson; 2003.
- Park HS, Kim YN. Adverse effects of long-term amiodarone therapy. *Korean J Intern Med.* Sep 2014; 29(5): 571-573.
- González D. Fibrilación auricular y ACV van juntos [Internet]. Venezuela: El Universal [citado 26 mar 2013]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com/vida/130326/fibrilacion-auricular-y-acv-van-juntos-imp>
- Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology.*2010; 151: 5961-70.
- Lee KF, Lee KM Lee, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J.* 2010; 16:434-9.
- Farhan H, Albulushi A, Taqi A, Al-Hashim A, Al-Saidi K, Al-Rasadi K, et al. Incidence and Pattern of Thyroid Dysfunction in Patients on Chronic Amiodarone Therapy: Experience at a Tertiary Care Centre in Oman. *Open Cardiovasc Med J* 2013; 7: 122-126.
- Uchida T, Kasai T, Takagi A, Sekita G, Komiya K, Takeno K, et al. Prevalence of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Associated Risk Factors in Japanese Patients. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 534904. doi: 10.1155/2014/534904.
- Marti-Almor J, Bazan V, Valles E, Benito B. Tratamiento antiarrítmico farmacológico en fase crónica de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13(C):21-26
- Rizzo L, Bruno O. Amiodarona y disfunción tiroidea. *Medicina.* 2011; 71: 63-74.
- Eng PH, Cardona GR, Fang S L, Previti M, Alex S, Carrasco N et al. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein. *Endocrinology.* 1999; 140: 3404-3410
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*2010; 6: 34-41.
- 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 Jul; 101(1):28-34.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529-35.
- Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 735-51.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.*1997; 126:63-73.
- Ross I, Marshall D, Okreglicki A, Isaacs S, Sharlene N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *SAMJ* 2005; 95: 3
- Ahmed S, Van Gelder I, Wiesfeld A, Van Veldhuisen D, Links T. Determinants and outcome of amiodarone associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Sep;75(3):388-94.
- Fujiwara Y, Sakai S, Iwakura T, Matsuoka N, Koabayashi H, Hino M, et al. The effects of amiodarone on the thyroid function. *Shinzo* 2013; 45: 1101 - 1109
- Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, Clinical Course, and Risk Factors of Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction in Japanese Adults With Congenital Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 1828 - 1834