

## Amiodarona y su Papel en la Disfunción Tiroidea: La Importancia del Conocimiento y Seguimiento

## Amiodarone and its Role in Thyroid Dysfunction: The Importance of Knowledge and Follow-up

**José de Jesús Bohórquez-Rivero, Angélica Sofía Alvear-Orózcó, Milton Manuel Rivera-Moreno, Estefany Rivera-Moreno and José Gabriel Restom-Arrieta**

Escuela de Medicina, Universidad del Sinú Seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

**Fecha de recepción:** November 28, 2019, **Fecha de aceptación:** December 17, 2019,

**Fecha de publicación:** December 24, 2019

**\*Correspondencia:**

José de Jesús Bohórquez-Rivero

✉ josejbohorquez@gmail.com

### Editorial

La amiodarona (AMD) es un fármaco antiarrítmico de clase III (bloqueante de los canales de potasio), la cual actúa inhibiendo la actividad  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPasa a nivel miocárdico, retardando la fase 3 de la despolarización e incrementando la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo. Además, bloquea los canales de sodio disminuyendo la velocidad de conducción (efecto clase I), reduce el número de receptores beta-adrenérgicos con el resultante efecto antiadrenérgico (efecto clase II) y suprime los potenciales de acción mediados por las fibras cálcicas (efecto clase IV). Fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en el año 1985. Actualmente, es utilizada en la práctica clínica por su seguridad y efectividad para el tratamiento de arritmias cardíacas graves tales como fibrilación y taquicardias ventriculares. Otras indicaciones incluyen la fibrilación y el aleteo auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva grave, la prevención de la fibrilación auricular recurrente y situaciones de emergencia médica como la prevención de muerte súbita cardíaca [1,2].

El medicamento se distribuye de forma amplia hacia diversos tejidos (adiposo, parénquima pulmonar, tejido renal y esquelético, entre otros); no obstante, el de mayor relevancia al momento de establecer los efectos adversos, es el tejido tiroideo [3]. Los efectos adversos de la AMD sobre la función tiroidea son complejos y pueden ser el resultado de su parecido estructural a las hormonas tiroideas y de su alto contenido de yodo [4].

Es una droga anfífilica con una parte hidrofílica (amina terciaria) y otra lipofílica (anillo benzofurano y anillo bencénico diyodinado), que posee una estructura química significativamente similar a las hormonas tiroideas. Debido a dicha similitud, puede actuar como análogo de hormonas tiroideas en muchos tipos celulares y órganos, incluyendo hígado e hipófisis, disminuyendo la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) hipotalámica y la actividad

hipofisaria de la desyodasa tipo II. La AMD 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, triyodotironina reversa (T3R) y una disminución de T3. 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 [1,2,4].

Cada molécula de AMD contiene 2 átomos de yodo, los cuales constituyen el 37.5% de su peso [1]. Así, una dosis de mantenimiento habitual de AMD que suele ser de 200-600 mg/día significa a un aporte de 75-225 mg de yodo orgánico. Tras su metabolismo se libera a la circulación un 10% de yodo en forma libre (7,5-22,5 mg), por lo que la dosis terapéutica de amiodarona supone un aporte de yodo de 50 - 75 veces la ingesta diaria recomendada por la OMS, que es de 0,15-0,3mg/día en el adulto promedio. Además, como se mencionó anteriormente es un fármaco liposoluble, por lo cual su almacenamiento en el tejido adiposo le brinda una vida media prolongada (promedio de 107 días), lo que permite que sus efectos persistan incluso meses después de suspenderlo [4-6].

La AMD induce disfunción tiroidea (DT) actuando por medio de diferentes mecanismos, bien sea por un efecto dado en relación al eje hipófisis-tiroides, por citotoxicidad tiroidea o por efecto autoinmune en la tiroides. La DT provocada por la AMD se puede manifestar en forma tanto de hipotiroidismo como de tirotoxicosis, pudiendo aparecer de forma temprana desde semanas hasta meses posteriores al inicio del tratamiento. La DT se reporta en 2-24% de los usuarios tratados con AMD, siendo así un 1 al 32% para el caso de hipotiroidismo, y 1 al 23% para el caso de tirotoxicosis [2,4,5].

El hipotiroidismo inducido por amiodarona (HIA), ocurre típicamente entre 6 a 12 meses posteriores al inicio del tratamiento como consecuencia de la inhibición persistente de la función de la glándula o por una tiroiditis crónica autoinmune [4]. La inhibición persistente de la síntesis de hormonas tiroideas inducida por el exceso de yodo, se conoce como efecto Wolff-Chaikoff, el cual se presenta temporalmente en sujetos normales, produciéndose un fenómeno de "escape" en aproximadamente 2 semanas. En sujetos eutiroideos el transporte activo de yoduro dentro de las células tiroideas se restaura en alrededor de 2 días, aun en presencia de una concentración plasmática elevada de yodo. Esto se debe a la capacidad de autorregulación que posee la tiroides ante diferentes cambios en la oferta de yodo [1]. En los pacientes que tienen una patología tiroidea subyacente (tiroiditis autoinmune o bocio), es más prevalente encontrar HIA, dado que estos no pueden manejar una sobrecarga de yodo (falla para escapar del efecto agudo de Wolff-Chaikoff). Esto llevará a un aumento sostenido en los niveles séricos de TSH, lo que podrá ocasionar un agrandamiento de la glándula [1,7].

La tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) usualmente se presenta entre 4 meses a 3 años después del inicio de tratamiento o incluso después de suspender el fármaco, sin relacionarse a la dosis acumulada [4,5]. Se manifiesta en dos formas: TIA tipo 1 o hipertiroidismo inducido por yodo, en la cual se produce aumento de la síntesis de hormonas tiroideas, como consecuencia del exceso de yodo, en presencia de autonomía de la glándula tiroidea (efecto Jod Basedow), generalmente se presenta en pacientes con bocio multinodular o enfermedad de Graves preexistente y TIA tipo 2 o tiroiditis destructiva, donde el mecanismo es un daño citotóxico inducido directamente por la amiodarona, lo que resulta en una liberación de yodotironinas a la circulación; usualmente se presenta en tiroides normales [1,4,8]. Es difícil estar seguro sobre la frecuencia relativa de los dos subtipos de TIA, porque probablemente varía según el estado de yodo-disponibilidad de una población. La TIA tipo 1 puede ser más común en las partes deficientes de yodo del mundo y evidencias anecdóticas sugieren que la TIA tipo 2 es más común en las áreas suficientes de yodo del mundo. Además, existen probablemente formas 'mixtas' de TIA, donde los individuos pueden tener las características de ambos subtipos de TIA [7].

Por lo expuesto anteriormente, siempre que se vaya a prescribir amiodarona se debe pensar en la glándula tiroides. Es sumamente esencial realizar una evaluación cuidadosa y detallada de los pacientes antes de iniciar tratamiento y establecer ciertas pautas

tales como la realización de una adecuada semiología tiroidea, la determinación de los valores basales de TSH, T4 libre, T3, anti-TPO y hacer una ecografía de tiroides [1]. Esta evaluación basal no solo ayuda a detectar una disfunción tiroidea subyacente, sino que también permitirá identificar a aquellos sujetos quienes pueden estar predispuestos a desarrollar DT mientras esté con AMD (sujetos con Ac TPO +) [7]. Una vez descartada una DT y/o la presencia de bocio nodular e iniciado el tratamiento, se debe realizar un control hormonal con la medición de los niveles séricos de TSH, T4 libre y T3 después de 3 meses de terapia y, posteriormente cada 6 meses [1,6,7]. La continuidad del seguimiento de la función tiroidea se debe realizar al menos durante 2-3 años. Se debe tener presente que el diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato de la DT son cruciales, y aún más en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, por lo cual se ha impensable aconsejar a los pacientes en relación a los síntomas de hipertiroidismo e hipotiroidismo, con el fin de que sean capaces de identificarlos y de acudir al médico lo más rápido posible. De igual forma, también se debe tomar en consideración que el deterioro de la función cardíaca implica la sospecha de disfunción tiroidea asociada, aun en la ausencia de síntomas clásicos [5,7].

Hoy por hoy, muchos médicos desconocen los potenciales efectos adversos que ejerce la amiodarona sobre la glándula tiroides; y desafortunadamente, hay otros que aun conociéndolos no realizan una evaluación adecuada de la función tiroidea, ni seguimiento alguno, lo cual se traduce en el mal control de la misma, permitiendo así un proceso evolutivo que puede apuntar a tirotoxicosis o a un hipotiroidismo manifiesto; ambos capaces de producir consecuencias graves en los pacientes. Por consiguiente, es importante conocer la relación amiodarona-tiroides. La droga se debe utilizar con circunspección, comprendiendo y entendiendo sus efectos colaterales, principalmente los que ocasiona a nivel endocrinológico. La función tiroidea requiere una evaluación clínica y paraclínica idónea, y un adecuado control antes de utilizar amiodarona, especialmente en los pacientes que exteriorizan patologías tiroideas, ya que estas suelen verse envueltas en diversos mecanismos que pueden influir potencialmente en los efectos tiroideos ocasionados por el medicamento. De esta forma, se pueden estimar los pacientes en los que se debe utilizar con mayor precaución y en los que convendría utilizar otro antiarrítmico. Asimismo, al mantener una vigilancia del comportamiento de dicho fármaco, realizando un seguimiento estricto de la función tiroidea, se puede brindar tratamiento de manera oportuna para cualquier evento que se presente a nivel de la glándula tiroides.

## Referencias

- 1 Rizzo L, Bruno O (2012) Amiodarona y disfunción tiroidea. *Medicina* 72: 63-74.
- 2 Zhang N (2010) Mecanismo fisiopatológico de la disfunción tiroidea inducida por el uso de Amiodarona. *Rev Med Cos Cen* 67: 369-371.
- 3 Vargas EA, Granados CE (2008) Comportamiento de la TSH y la T4 en una cohorte de pacientes con arritmia cardíaca tratados con amiodarona u otros antiarrítmicos. *Rev Colomb Cardiol* 15: 161-164.
- 4 García M, Espinosa E (2018) Tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA): Un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Fac Med UNAM* 61: 24-29.
- 5 Tavares A, Kalil S, Vaisman M, Dos santos P De (2010) Caso Clínico Amiodarona y Tirotoxicosis : Relatos de Casos. *Arq Bras Cardiol* 95: e122-e124.
- 6 Toni M, Anda E, Pineda J, Martínez de esteban JP, Ollero MD (2009) Trastornos tiroideos por amiodarona. *Anales Sis San Navarra* 32: 363-370.
- 7 Paz JL (2011) Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en la práctica clínica. *An Fac Med* 72: 69-78.
- 8 Rhee SS, Pearce NE (2011) Una revisión: Sistema endocrino y corazón. *Rev Esp Cardiol* 64: 220-231.